

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 226

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
DIPLOME D'UNIVERSITE

par

M. Joseph M. KHOURI.

Né le 10 Mai 1947 à BKERKACHA - LIBAN.

Presentée et Soutenue Publiquement le : **29 MAI 1975**

Président : M. le Professeur Jacques LEMENAGER.

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1975

N°

THESE POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d' UNIVERSITE)

par

Monsieur KHOURI Joseph Massoud

Né le 10 Mai 1947 à EKERKACHA (LIBAN)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE DE LA THESE

PRONOSTIC EVOLUTION ET TRAITEMENT DU MYELOME

(A propos de 17 cas suivis au CHU de CAEN)

Président : Monsieur LEMENAGER, Professeur.



FACULTE DE MEDECINEPROFESSEURS

MM.	EVARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERMANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUILHARD	Pédiatrie
	LACHOIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMMENAGER	Clinique médicale A
	LEVI	Clinique obstétricale
	LEIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Sémiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PEELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEZARD	Chirurgie générale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme	LECACHEUX	Maladies infectieuses
	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophthalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	PORRIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VERMAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0020

Je dédie ce travail

A MES PARENTS

Par amour pour eux et en reconnaissance
de leurs efforts.

A mon Maître, Monsieur le Professeur LEMENAGER

Il m'a honoré en acceptant la présidence
du Jury de thèse.

A mon Maître, Monsieur le Professeur LACROIX

Il a contribué à ma formation médicale et
m'a appris à aimer les malades et à leur faire
garder l'espoir.

Je l'assure de ma profonde amitié.

A mon Maître, Monsieur le Professeur THOMAS

Il m'a guidé et conseillé tout au long de ce
travail. Je lui dis toute ma reconnaissance.

A mon Maître, Monsieur le Docteur ABBATUCCI

Maître de Conférence associé

qui a bien voulu me confier les
dossiers de ses malades.

A mes autres Maîtres dans les services desquels j'ai effectué
mes stages

Monsieur le Professeur FOUCAULT

Monsieur le Professeur GUIHARD

Monsieur le Professeur LEIRONDEL

Monsieur le Professeur OLIVIER

Monsieur le Professeur PHELINE

A la mémoire de mon oncle, le Père Jean KHOURI

A Marie-Christine, ma fiancée et à sa famille.

A mes frères et soeurs, et à leurs familles.

A tous ceux qui souffrent et en particulier à ceux que la Médecine
ne peut guérir afin que jamais ils ne désespèrent.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - RAPPELS IMMUNOLOGIQUES

- Support cellulaire de l'immunité

- Les Lymphocytes

- Origine et localisation
- Rôle dans les défenses immunitaires
- Différenciation

T - Lymphocytes

B - Lymphocytes - plasmocytes

- Les Plasmocytes

- Morphologie
- Rôle

- Synthèses cellulaire des Immunoglobulines

- Structure des Immunoglobulines

- Caractères des Immunoglobulines

- Immunoglobulines monoclonales - Dysglobulinémies

- Dysglobulinémies qualitatives

- Définition
- Physiopathologie

- Définition Immunologique du myélome

III - RAPPEL DES SIGNES CLINIQUES DU MYELOME ET DE LEUR RELATION
AVEC LES SIGNES IMMUNOLOGIQUES -

IV - FORMES PARTICULIERES DE MYELOME

- Myélome solitaire
- Leucose à Plasmocytes

V - DIAGNOSTICS IMMUNOLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES DIFFERENTIELS

VI - EXPOSE DES OBSERVATIONS

VII - MATERIEL ET METHODES POUR L'ETUDE DU PRONOSTIC ET DE L'EVOLUTION

- 1 - Relation entre le taux d'urée sanguine et la durée de survie
- 2 - Relation entre la présence de PBJ dans les urines et la durée de survie
- 3 - Durée de survie et Rapport $\frac{\text{Alb}}{\text{Glob}}$ sérique
- 4 - Durée de survie et diffusion du processus prolifératif plasmocytaire
- 5 - Qualité de la survie des malades
- 6 - Revue de la littérature

VIII - DISCUSSION DES RESULTATS -

IX - TRAITEMENT

- Matériel
- Méthodes
- Résultats

I - Critères subjectifs

A - Douleurs osseuses

B - Etat général

II - Critères objectifs

A - Rapport Alb/Glob. sérique

B - Diffusion du processus malin

C - Taux d'urée sanguine

D - Taux de gammaglobulines anormales

E - Durée de survie

X - REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE SUR LE TRAITEMENT DU MYELOME -

A - Posologies et Protocoles

B - Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement

1 - Critères subjectifs

2 - Critères objectifs

C - Les nouvelles thérapeutiques

D - Risques de la chimiothérapie

XI - PROBLEMES THERAPEUTIQUES PARTICULIERS -

XII - RESUME DES RESULTATS ET CONCLUSION -

PRONOSTIC . EVOLUTION ET TRAITEMENTDU MYELOME

(A propos de 17 cas suivis à CAEN).

I INTRODUCTION :

Le myélome est une affection grave et fréquente. Elle atteint plus souvent l'homme que la femme, elle est rarement observée avant l'âge de 55 ans. Son évolution se fait vers la mort au bout de 2 à 3 ans, en général.

Tous ces points donnent à cette maladie une importance particulière dans la pathologie humaine et justifient l'intérêt qu'on lui accorde.

Entre 1969 et 1974, nous avons retrouvé les dossiers médicaux de 17 malades qui ont été suivis, d'une part au C.H.U. de CAEN et d'autre part , au Centre François BACLESS. Aussi, avons-nous jugé intéressant d'étudier dans ce travail, deux points principaux :

- 1) Les signes permettant de statuer sur le pronostic et l'évolution du myélome.
- 2) Le traitement classique et les perspectives thérapeutiques d'avenir.

Dans un premier temps, nous ferons des rappels immunologiques et cliniques qui permettent de définir le myélome. Nous exposerons ensuite, les cas observés et nous en tirerons des conclusions, comparées avec les travaux retrouvés dans la littérature.

II RAPPELS IMMUNOLOGIQUES D'après THOMAS (M.) (33)

Avant d'évoquer les signes cliniques du myélome, nous faisons un rappel immunologique concernant cette affection, ce qui nous permet par la suite, de faire un rapprochement entre la protéine sérique anormale synthétisée et les manifestations cliniques.

A l'échelle cellulaire, l'immunité est assurée par les lymphocytes dont on distingue deux lignées : T - Lymphocytes et B - Lymphocytes selon que les précurseurs ont reçu ou non une induction thymique.

Les deux cellules se distinguent morphologiquement l'une de l'autre en microscopie électronique par l'aspect de leur membrane : lisse pour la lignée T et hérissée de micro-villosités pour la lignée B.

Sous l'action d'un stimulus antigénique, les lymphocytes sont capables d'acquérir des caractères morphologiques et biologiques proches d'une cellule souche ; on dit qu'ils subissent une "transformation lymphoblastique". Au cours de la maturation cellulaire, la série lymphocytaire passe par les étapes suivantes :

CELLULE SOUCHE ou LYMPHOCYTE M. (M. pour médullaire).

↓
LYMPHOBLASTE, (cellule normale de la rate et des ganglions).

↓
GRAND LYMPHOCYTE

↓
PETIT LYMPHOCYTE

↓
LYMPHOCYTE TRANSFORME

} CELLULES NORMALES

DU SANG PERIPHERIQUE

Aspects dynamiques de la transformation lymphoblastique

La réponse des lymphocytes à un stimulus permet de distinguer :

- Les lymphocytes qui réagissent avant toute immunisation, ce sont les cellules réactives à l'antigène.
- Les lymphocytes qui répondent à des antigènes qui les ont antérieurement sensibilisés, ce sont les cellules à mémoire.
- Le lymphocyte transformé acquiert des propriétés diverses.

La réponse du lymphocyte en présence d'un stimulus consiste en des modifications morphologiques et en une suite de divisions cellulaires. En l'absence de nouveau stimulus, la cellule transformée reprend au bout de quelques jours un aspect quiescent.

Il existe deux populations de lymphocytes en fonction de leur durée de vie.

- Une population à durée de vie courte constitue la plus importante partie du pool lymphocytaire des organes suivants : moelle osseuse, thymus, rate.
- Une population à durée de vie longue se trouve majoritaire dans le canal thoracique, les ganglions lymphatiques et le sang circulant.

ROLE DE LA MEMBRANE DES LYMPHOCYTES

Elle possède divers caractères ou "marqueurs" dont l'inégale répartition entre les lymphocytes démontre l'hétérogénéité de ceux-ci. Ces marqueurs sont :

- 1) Des hétéro-antigènes spécifiques d'espèces.
- 2) Des allo-antigènes d'histocompatibilité importants pour les groupages tissulaires en vue des greffes.
- 3) Des hétéro-antigènes spécifiques de lymphocytes.

Ils permettent l'obtention des sérums anti-lymphocytes utilisés en thérapeutique ; certains de ces hétéro-antigènes sont spécifiques d'une sous-population de lymphocytes.

4) Allo-antigènes spécifiques de sous-populations lymphocytaires.

5) Immunoglobulines de surface.

- Très accessibles sur les B-lymphocytes et appartenant à toutes les classes et sous-classes des immunoglobulines.

- Elles sont rares et difficilement accessibles sur les T-Lymphocytes.

6) Récepteurs :

- Pour les hématies de mouton.

- Pour les fragments Fc des immunoglobulines.

- Pour la fraction C3 activée du complément.

7) Charges électriques de surface régissent la mobilité électrophorétique des lymphocytes.

PRODUITS DE SECRETION DES LYMPHOCYTES

1) Anticorps

2) Lymphokines

Ce sont des médiateurs solubles intervenant

. soit dans la réaction inflammatoire (facteurs d'inhibition de la migration ou d'activation des macrophages, facteurs chimiotactiques)

. soit comme effecteurs non spécifiques de la réaction inflammatoire.

LE TISSU LYMPHOÏDE

On lui reconnaît trois secteurs :

- Secteur médullaire

- Organes lymphoïdes centraux

- Organes lymphoïdes périphériques.

1) Secteur médullaire (Cf Fig. 1).

Un pool de cellules souches primordiales donne naissance aux cellules myéloïdes de la lignée monocyttaire et de la série lymphocytaire.

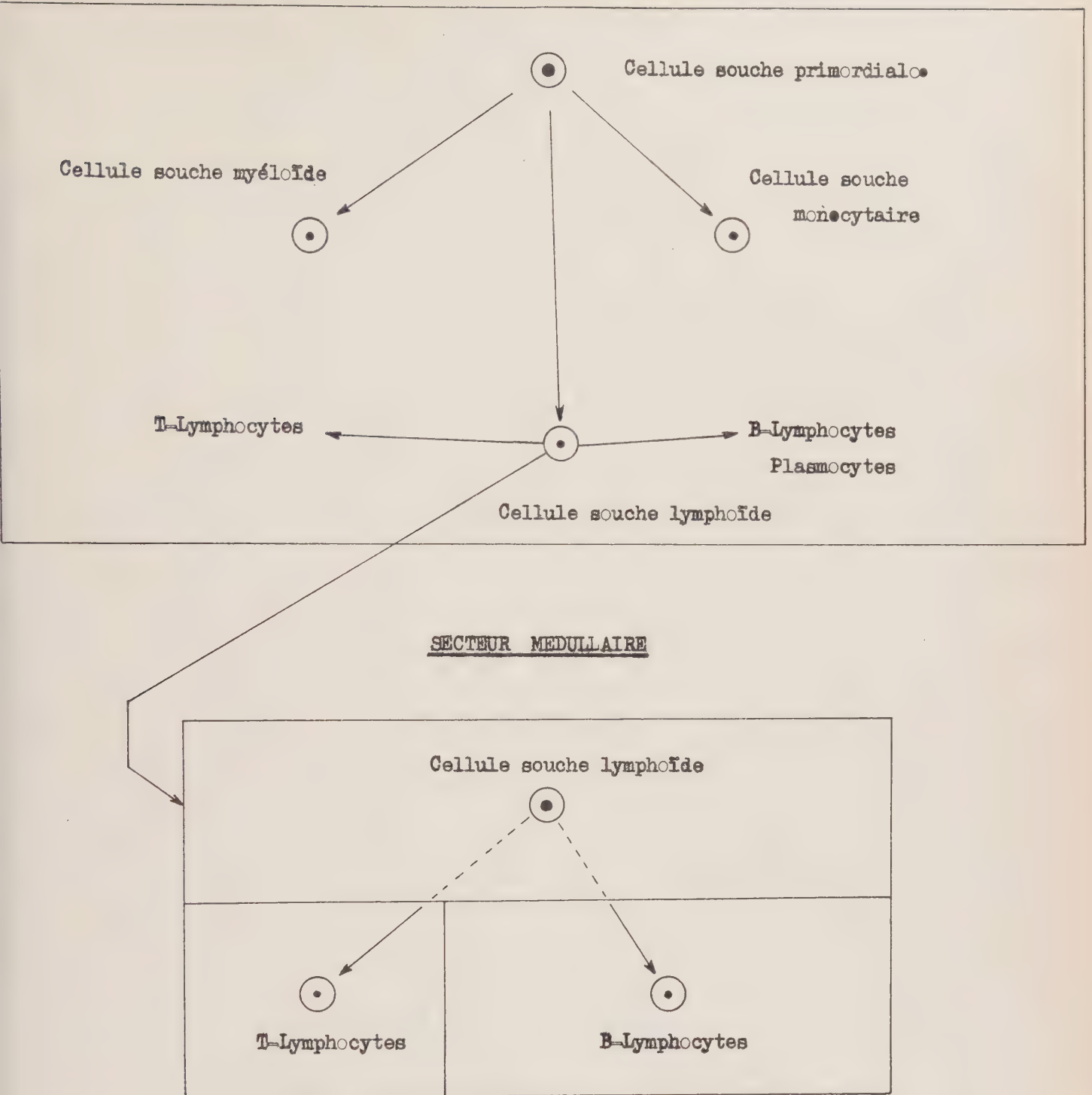
Une partie des cellules souches lymphoïdes poursuit son développement dans la moelle fournissant les lymphocytes et les plasmocytes médullaires.

Un autre contingent des cellules souches lymphoïdes quitte la moelle par voie sanguine pour aller coloniser les organes lymphoïdes centraux : thymus et bourse de Fabricius chez les oiseaux.

2) Les Organes lymphoïdes centraux

Les lymphocytes de ces organes sont isolés des antigènes véhiculés par la circulation. La prolifération lymphocytaire dont sont le siège les organes lymphoïdes centraux est donc indépendante de toute stimulation antigénique. De plus ces organes sont en dehors des aires de recirculation des lymphocytes :

Une cellule qui a quitté un organe lymphoïde central n'y revient plus. Leur fonctionnement est tributaire d'un apport constant en cellules souches lymphoïdes d'origine médullaire.



ORGANES LYMPHOIDES CENTRAUX (thymus, bourse de Fabricius) FIG N° 1

Propriétés du thymus :

Pendant leur séjour dans le thymus, les lymphocytes subissent une détermination sous l'influence d'un facteur humoral élaboré par les cellules réticulo-épithéliales et acquièrent des caractères distinctifs.

Les lymphocytes issus du thymus ou T- Lymphocytes se rendent par voie sanguine dans des régions particulières des organes lymphoïdes périphériques. Il en est de même des B- Lymphocytes.

Propriétés de la bourse de Fabricius :

Entité anatomique isolée chez les oiseaux. Il existe entre elle et le thymus une action coordonnée. En effet, la bourse contrôle une population de lymphocytes impliqués dans la formation des anticorps (B-Lymphocytes). Le thymus régit une population complémentaire de lymphocytes (les T-Lymphocytes) impliqués dans les réactions d'immunité cellulaire.

REMARQUE

Chez les mammifères, on n'isole pas un équivalent de la bourse de Fabricius mais on trouve la même division de la population lymphocytaire. On pense que la population B- Lymphocytaire reçoit son induction dans la moelle osseuse.

3) Les organes lymphoïdes périphériques :

Ce sont : la rate, les ganglions lymphatiques et les plaques de Peyer. Contrairement aux organes lymphoïdes centraux, les antigènes amenés par la circulation peuvent entrer en contact avec les lymphocytes. La lymphe qui sort de ces organes est plus riche en lymphocyte et en anticorps que celle qui y pénètre. Cette constatation permet de dire que les organes lymphoïdes périphériques sont les organes effecteurs du système immunitaire.

- Production d'anticorps.
- Production de cellules sensibilisées.

Ils comportent des unités élémentaires d'organisation et de fonction ce sont :

- Les follicules primaires.
- Les follicules secondaires.
- Le centre germinatif.

a) Les follicules primaires :

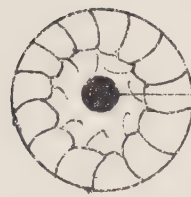
Ce sont des amas arrondis de lymphocytes et de cellules dendritiques.

b) Les follicules secondaires :

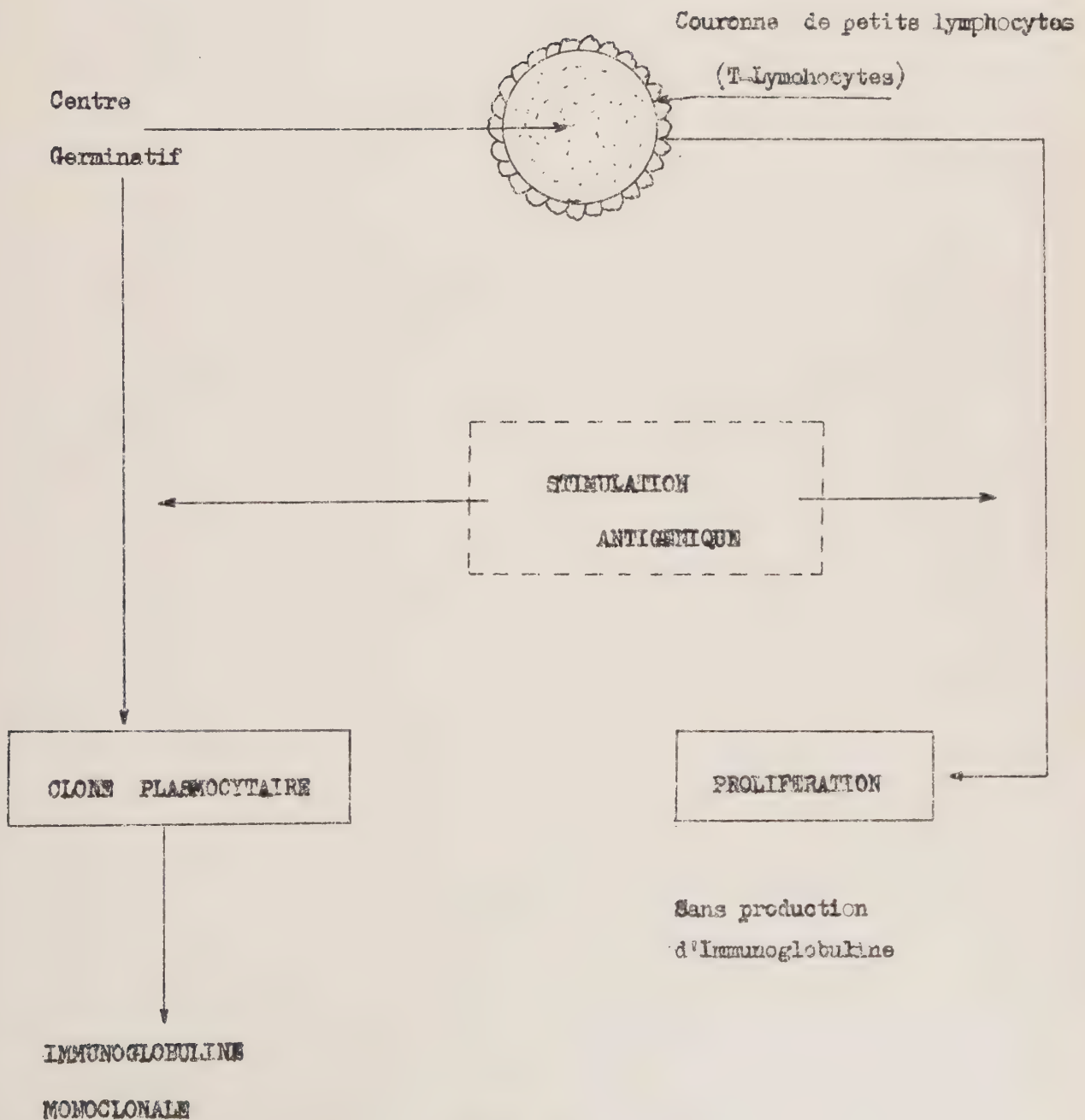
Sont caractérisés par la présence d'un centre germinatif ou centre clair. Ils se forment en quelques jours après un stimulus antigénique à partir d'un follicule primaire.

c) Le centre germinatif (OF Fig 2)

C'est un amas de lymphocytes. Sa population constitue un clone cellulaire en phase de multiplication active et en voie de transformation plasmocytaire dont le rôle est l'élaboration de l'excrétion des immunoglobulines. Ces dernières pour un centre germinatif donné ont toutes les mêmes caractères, ce sont des immunoglobulines monoclonales. La couronne de petits lymphocytes qui entourent le centre germinatif est le siège d'une prolifération lymphocytaire intense et indépendante, sans production d'immunoglobulines ; ce sont en effet, des T- Lymphocytes. Le centre germinatif en l'absence de nouvelle stimulation antigénique disparaît et prend l'aspect de follicule primaire.



Centre Germinatif

FOLLICULE SECONDAIREFIGURE N° 2

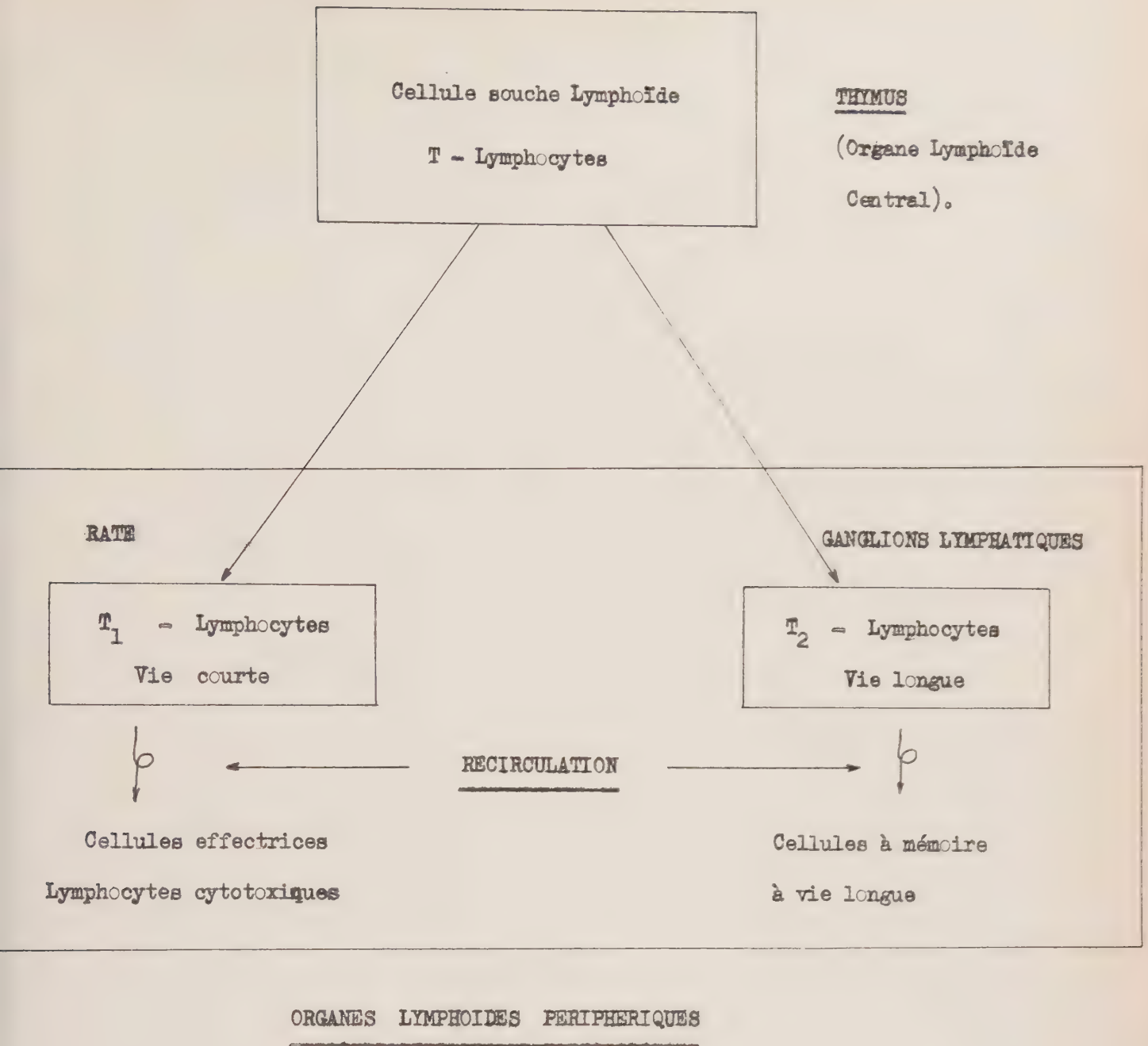


FIGURE N° 3

Les lymphocytes circulant entre les organes lymphoïdes périphériques sont dits "recirculants" par opposition à la circulation des lymphocytes à partir des organes lymphoïdes centraux vers les organes lymphoïdes périphériques.

ROLE DES LYMPHOCYTES DANS LES DEFENSES IMMUNITAIRES

L'immunité cellulaire est sous la dépendance des T-Lymphocytes :
l'immunité humorale est sous la dépendance des B-Lymphocytes : quelle que soit l'immunité, elle nécessite une maturité fonctionnelle des lymphocytes, c'est-à-dire une différenciation permettant à la réaction antigène-anticorps de s'effectuer.

DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES

1) Différenciation des T-Lymphocytes (Fig 3)

Elle s'effectue en deux étapes :

a) Etape centrale

Elle a lieu dans le thymus indépendamment d'un stimulus antigénique. Les cellules souches issues de la moelle osseuse (Cf Fig 1) se transforment en T-Lymphocytes immunologiquement compétentes et sensibles aux antigènes. Ces éléments quittent le thymus pour ensemençer les organes lymphoïdes périphériques et s'y localiser dans les zones thymodépendantes.

b) Etape périphérique

Certains T-Lymphocytes se localisent dans la rate et forment les T-Lymphocytes à vie courte ou T1. D'autres vont se grouper dans les ganglions lymphatiques : ce sont les lymphocytes recirculant à vie longue ou T2.

Les lymphocytes T1 et T2 sont sensibles aux antigènes avant toute immunisation à cause de leurs récepteurs de membrane qui permettent à ces cellules de réagir spécifiquement avec les antigènes. Au cours de la recirculation, elles subissent la transformation blastique puis la prolifération clonale qui est à l'origine de sous-populations engagées dans des réponses immunitaires spécifiques sans production

d'anticorps. Les sous-populations T-Lymphocytaires peuvent être des cellules effectrices (Lymphocytes cytotoxiques ou coopérateurs) ou des cellules mémoire à vie longue.

2) Différenciation des B-Lymphocytes (Fig 4).

Elle se fait aussi en deux étapes.

a) Etape centrale

Se déroule dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux et probablement dans la moelle osseuse chez l'homme.

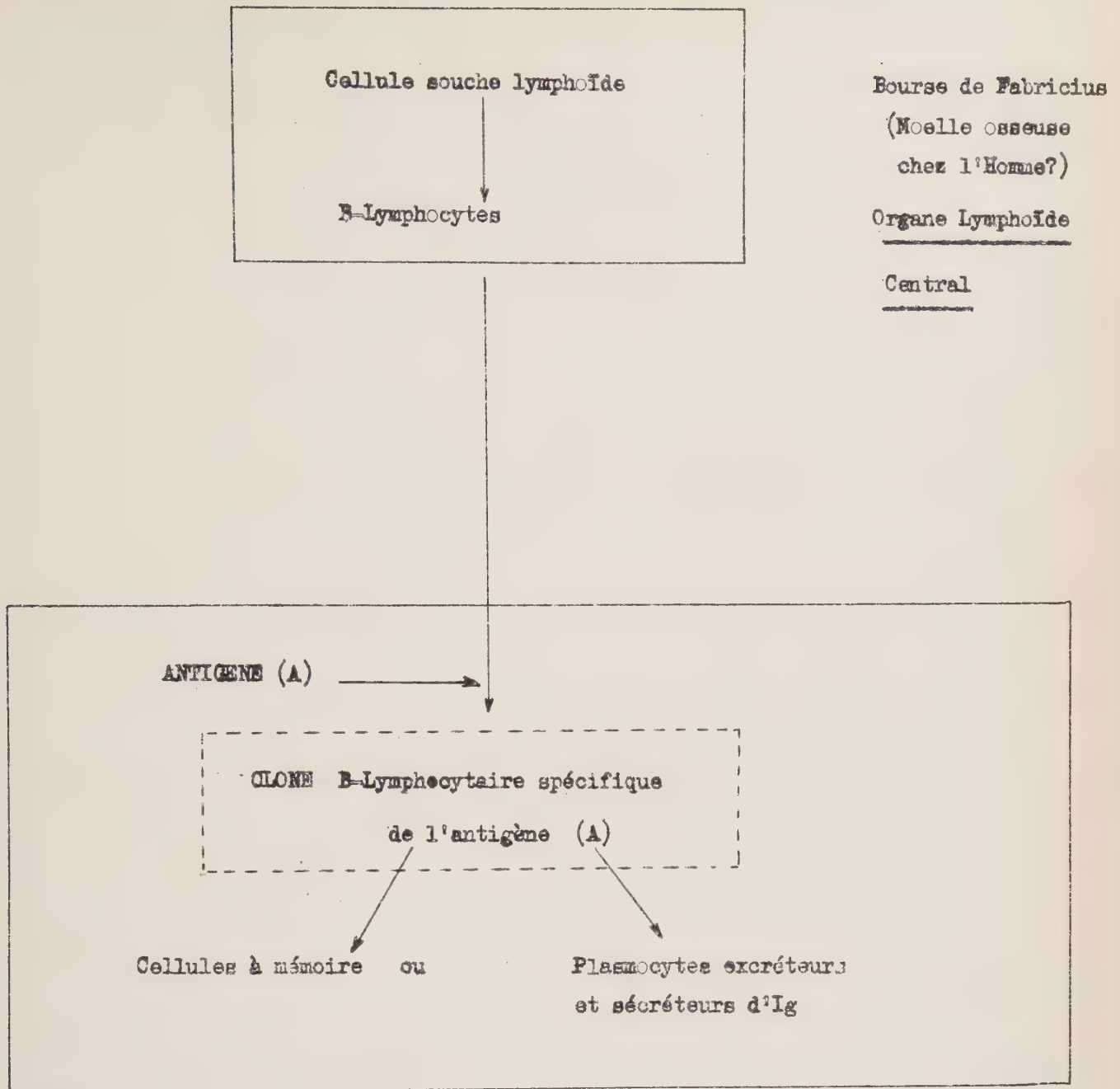
Elle est indépendante de la présence des antigènes. Au cours de cette étape, les premiers marqueurs des B-Lymphocytes apparaissent. Ensuite, les éléments cellulaires migrent dans les organes lymphoïdes périphériques.

b) Etape périphérique

Dans les zones thymo-indépendantes des organes lymphoïdes périphériques, le B-Lymphocyte rencontre son antigène spécifique subit sa transformation blastique et prolifère. Il existe alors des clones B-Lymphocytaires spécifiques des antigènes qui ont induit leur prolifération. Dans un deuxième temps, cette nouvelle génération de B-Lymphocytes donne soit des cellules à mémoire soit des plasmocytes sécréteurs et excréteurs d'immunoglobulines.

REMARQUE

Cette différenciation est facilitée par la coopération des T-Lymphocytes.



ORGANES LYMPHOÏDES PÉRIPHÉRIQUES

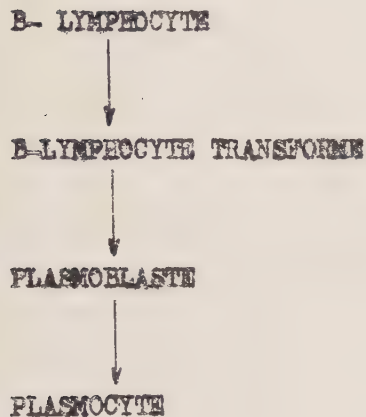
FIGURE N° 4

LES PLASMOCYTES

Nous avons évoqué l'origine de la lignée B-Lymphocytaire et sa différenciation dont un des termes est le plasmocyte. Nous consacrons, à cette cellule ainsi qu'aux immunoglobulines qu'elles élaborent, la partie suivante de notre rappel immunologique.

Origine et localisation du plasmocyte

Le plasmocyte est donc un aspect particulier du B-Lymphocyte
La série plasmocytaire connaît la filiation suivante :



Les éléments plasmocytaires sont formés dans tous les organes lymphoïdes à l'exception du thymus.

MORPHOLOGIE DU PLASMOCYTE

Cellule absente du sang périphérique de l'adulte normal, on peut la rencontrer à l'état normal chez le nourrisson. Elle est arrondie ou ovalaire de taille moyenne.

Le noyau est riche en chromatine. Le cytoplasme est basophile.

Au microscope électronique, on met en évidence un ergastoplasme et un appareil de Golgi très abondants témoignant ainsi d'une grande activité de synthèse.

ROLE DU PLASMOCYTE

Elaboration et excrétion des immunoglobulines spécifiques de tout antigène introduit dans l'organisme. Son rôle est donc essentiel dans l'immunité humorale. Sa durée de vie étant brève, il ne peut pas devenir une cellule à mémoire.

SYNTHÈSE CELLULAIRE DES IMMUNOGLOBULINES

Les lymphocytes jouent un rôle fondamental dans les phénomènes immunitaires grâce aux Ig incorporées dans leur membrane. D'un point de vue quantitatif, la production essentielle d'Ig est néanmoins assurée par les cellules de la lignée plasmocytaire issue des B-Lymphocytes.

Grâce aux techniques d'immunofluorescence, on a pu démontrer la haute spécialisation des plasmocytes dans la synthèse des anticorps. Un même élément synthétise des chaînes lourdes d'une classe ou sous-classe donnée, et dans ce même élément sont produites des chaînes légères d'un seul type : λ ou κ . On dit que les Ig myéломateuses sont monoclonales parce qu'elles dérivent d'un seul clone plasmocytaire. Il existe rarement des myélobomes avec deux Ig pathologiques. L'excrétion des Ig se fait par la formation de grains et de vésicules de sécrétion qui, au contact de la membrane cellulaire s'ouvrent au dehors libérant l'Ig.

STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

On distingue 5 classes d'Ig normales, ce sont les Ig G, Ig A, Ig M, Ig D et Ig E. Les travaux de Porter et d'Edelman ont démontré que toutes ont une structure identique.

Chaque molécule est formée de 4 chaînes polypeptidiques, deux chaînes lourdes identiques (H) et deux chaînes légères (L). Chaque chaîne légère est liée à la chaîne lourde par un pont disulfure et les deux chaînes lourdes sont liées entre elles par deux ou plusieurs ponts disulfures.

Les chaînes lourdes sont spécifiques de chaque classe :

γ pour Ig G ; α pour Ig A ; μ pour Ig M.

δ pour Ig D ; ϵ pour Ig E.

Les chaînes légères sont communes à l'ensemble des Ig ; on les distingue en deux types différents λ et κ . Une molécule d'Ig renferme deux chaînes légères du même type. Dans le sérum humain, il existe plus d'Ig à chaînes λ que d'Ig à chaînes κ .

Caractères des Ig

1) Ig G

Elles représentent 75 % des Ig, du sérum humain normal. La concentration physiologique moyenne chez l'adulte est de 12mg/ml. Elles ont la durée de demi-vie la plus longue (24 jours). Constante de sédimentation 7S. P.M. : 1 55 000. En immuno-électrophorèse, l'IgG présente un long arc de précipitation. L'étude des protéines myélomateuses a permis de reconnaître quatre sous-classes d'Ig G : Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4. La molécule d'Ig G contient deux sites anticorps asymétriques. Elle comprend une partie constante et une partie variable qui explique la grande spécificité immunitaire de la molécule.

2) Ig A

On distingue deux systèmes :

a) Ig A sérique ;

Constante de sédimentation 7S. Elle a une tendance à se polymériser et à s'associer avec d'autres protéines ; M.M. 170 000.

Durée de demi-vie : 6 Jours.

b) Ig A exocrine :

C'est l'Ig principale des sécrétions exocrines. L'immunofluorescence permet de constater que l'Ig A sécrétoire est synthétisée et excrétée par les plasmocytes du chorion des muqueuses. Son coefficient de sédimentation est de 11S. Son P.M. est de 400 000.

3) Ig K

Beaucoup plus lourdes que les deux précédentes, son P.M. : 900 000.

Constante de sédimentation 1S à 20S. Taux sérique : 0,7mg/ml.

Durée de demi-vie : 5 Jours. Son augmentation pathologique est le propre de la macroglobulinémie de Waldenström.

4) Ig D

P.M. 1 55 000. Constante de sédimentation 7S. Durée de demi-vie 3 Jours.

Taux sérique : 0,4mg/ml. On connaît un petit nombre d'anticorps appartenant à cette classe.

5) Ig E

P.M. 1 95 000. Constante de sédimentation 6S. Durée de demi-vie, inconnue encore. Taux sérique : 0,7mg/ml. Les anticorps réaginisques (asthme, rhume des foies, urticaire) appartiennent à cette classe d'Ig. Leur taux sérique augmente au cours des états d'hypersensibilité immédiate et dans certaines parasitoses.

IDENTITE GENETIQUE DES Ig

Les Ig portent un certain nombre de marqueurs génétiques hérités selon les lois de Mendel. On distingue deux grands systèmes de groupe sériques.

- Système Gm porté par les chaînes lourdes
- Système InV porté par les chaînes légères.

On a décrit récemment un marqueur génétique porté par les chaînes lourdes.

LES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES

Elles sont définies par leur homogénéité moléculaire qui s'oppose à l'hétérogénéité des Ig normales. Cette homogénéité s'objective par le pic électrophorétique correspondant à une identité des charges électriques des molécules constitutives. Des expériences prouvent que certains Ig monoclonales sont pourvus d'activité anticorps, mais qu'il est difficile de trouver l'antigène correspondant.

LES DYSGLOBULINEMIES

On distingue :

- Les dysglobulinémies quantitatives (Hypo ou agammaglobulinémie).
- Les dysglobulinémies qualitatives.

Nous allons nous limiter à l'étude de ces dernières puisque le myélome - objet de ce travail - en fait partie.

DEFINITION DES DYSGLOBULINEMIES

C'est la synthèse en quantité anormalement élevée d'une Ig homogène. Sur les plans biochimiques et immunologiques, elle s'accompagne d'un défaut ou d'une insuffisance de synthèse des autres types d'Ig.

PHYSIOLOGIE DE CES DYSGLOBULINEMIES

Il s'agit d'un phénomène d'hyperplasie cellulaire au niveau du tissu lymphoïde. En effet, la prolifération cellulaire peut s'accompagner d'un déficit immunitaire parce qu'à côté de la prolifération monoclonale, il y a une hypoplasie des autres clones lymphoïdes. Il existe des proliférations réactionnelles à certaines agressions et des proliférations malignes.

a) Exemples d'hyperplasies réactionnelles

- 1) Lymphocytose dans la coqueluche.
- 2) Plasmocytose dans la polyarthrite rhumatoïde, le R.A.A., l'Amylose, viroses diverses (hépatite, rubéole).

Elles sont importantes à connaître au point de vue diagnostic différentiel.

b) Les hyperplasies malignes du tissu lymphoïde

1) Lymphocytoses malignes

- . La lymphocytose isolée réalise le tableau de la L.L.C.
- . La lymphocytose associée à une hypersécrétion d'immunoglobuline monoclonale type IgM réalise le tableau de la maladie de Waldenström.

2) Les plasmocytoses malignes

sont associées en règle à une dysglobulinémie qualitative monoclonale type Ig G, Ig A ou Ig E ou Ig D. Elles réalisent alors le tableau du myélome et peut être diagnostiquée par immunoélectrophorèse dans les cas typiques, ou par immunofluorescence dans les cas du myélome non excréteur.

Autres plasmocytoses malignes accompagnant une Ig monoclonale

- . Maladie de Waldenström (prolifération lymphoïde et petite plasmocytose)
- . Maladies des chaînes lourdes

LA DEFINITION IMMUNOLOGIQUE DU MYELOME

Le myélome fait partie des dysglobulinémies monoclonales et il se singularise par une prolifération anarchique de la lignée plasmocytaire qui siège le plus souvent dans la moelle osseuse mais peut intéresser tous les viscères. Une autre singularité du myélome est l'hypersecrétion anormale par le clone plasmocytaire proliféré d'une protéine de mobilité électrophorétique homogène ou paraprotéine. Le dérèglement de la synthèse des Ig n'est pas toujours reflété par le protéinogramme, car il existe des formes de myélome à P. B. J. où il n'y a pas d'hyperprotéinémie mais où au contraire, le taux des protéides sanguins est normal ou abaissé ; l'électrophorèse des protéides a un profil normal. L'immuno-électrophorèse peut être d'aspect normal ou révéler l'existence d'un constituant minime du type chaîne légère difficile à mettre en évidence. Dans cette forme le diagnostic est fait par la mise en évidence d'une protéinurie qui s'avère être à l'immunoélectrophorèse, une P. B. J. le plus souvent isolée et n'appartenant qu'à un seul type immunologique.

Une autre forme du myélome où l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse aussi bien que les protéines sériques que les urines sont normales, c'est le myélome non excréteur.

Le diagnostic est fait devant l'envahissement plasmocytaire de la moelle osseuse et la mise en évidence des dysglobulines intraplasmocytaires par immunofluorescence.

III RAPPELS DES SIGNES CLINIQUES DU MYELOME

Nous avons détaillé dans le paragraphe précédent, le myélome à P. B. J. et le myélome non sécrétant afin de pouvoir montrer dans ce qui suit les relations étroites existant entre les troubles immunologiques du myélome et les manifestations cliniques qui les accompagnent.

1 Les manifestations osseuses

Il s'agit de douleurs localisées ou plurifocales spontanées ou exagérées par la pression, la mise en évidence de tumeurs siégeant sur les os plats et de fractures spontanées. La lyse osseuse explique en partie, l'hypercalcémie. Quant aux signes radiologiques, ils ne sont que le reflet de la lyse osseuse et de ses conséquences : zones radio-transparentes à l'emporte-pièce, image de décalcification avec augmentation de la transparence de l'os et raréfaction de trabéculations.

2 L'accélération de la V.S.

Conséquence directe de la présence d'Ig anormales dans le sérum, sauf quand il existe une cryoglobuline ; celle-ci entraîne une précipitation au froid et risque de cacher ce signe important si on ne prend pas le soin de faire l'examen à une température de 37°.

3 Les manifestations circulatoires

La présence de la paraprotéine provoque la formation de rouleaux d'hématies d'où un ralentissement circulatoire au niveau des capillaires avec anoxie locale. On peut voir réaliser le tableau du syndrome du Raynaud ou un coma hyperglobulinémique. Si ces manifestations surviennent au froid, il faut rechercher la présence d'une cryoglobuline.

4 Les manifestations rénales

débutent par une protéinurie spécifique ou non d'une dysglobulinémie et par une hyperazotémie. Une insuffisance rénale chronique s'installe. Le tableau peut être émaillé par une insuffisance rénale aiguë. La précipitation dans les tubules rénaux de la paraprotéine est pour la plupart des auteurs à l'origine de ces troubles.

5 L'anémie dans le myélome

apparaît à un stade variable de l'évolution. L'anémie peut être due à une hémorragie pouvant répondre à trois mécanismes différents :

1) l'absorption de la paraprotéine sur les plaquettes neutralisant ainsi leur effet hémostatique.

2) ou bien, l'envahissement plasmocytaire de la moelle osseuse est tel qu'il en résulte une aplasie responsable de la spoliation sanguine.

3) Enfin, la paraprotéine peut diminuer la résistance capillaire.

Un autre mécanisme pouvant provoquer l'anémie, c'est l'augmentation de la pression osmotique dans les vaisseaux sanguins, due à l'hyperprotidémie et facteur d'hémodilution. Ce mécanisme est rarement relevé dans le myélome car le plus souvent, il s'agit d'une dysglobulinémie Ig G. Celle-ci passant facilement dans le secteur extracellulaire et par conséquent, n'est pas un facteur d'hémodilution.

6 Les manifestations infectieuses

L'existence d'une paraprotéinémie monoclonale s'accompagne souvent d'une diminution de la synthèse des Ig normales ce qui rend compte de la grande sensibilité aux infections de ces malades.

7 Altération de l'état général

L'asthénie, l'amaigrissement, une fièvre inexplicquée associés à l'accélération de la VS est aux signes osseux doivent évoquer un myélome surtout quand ils surviennent chez un sujet de la cinquantaine.

8 Les manifestations polyviscérales

relèvent de la diffusion du processus de prolifération plasmocytaire.

- Hépatosplénomégalie, adénomégalie.
- Polyneuropathie distale sensitive-motrice s'accompagnant d'une hyperalbuminorachie de mécanisme physiopathologique inconnu.

9 L'association amylose-myélome

est de fréquence diversement appréciée. Elle est systématiquement recherchée par la biopsie de la muqueuse rectale. Pour certains auteurs, l'existence d'une triade glosso-palébro-digitale serait particulièrement évocatrice de l'association. Pour PIERON (1), PERRET (1) et VERGOZ (2)

Les troubles de l'hémostase semblent assez fréquents au cours de l'amylose et le déficit isolé en F.II permet dans certains cas de faire le diagnostic de l'amylose. Pour ces mêmes auteurs, l'association myélome et amylose n'est pas fortuite.

Le syndrome néphrotique observé rarement dans l'évolution d'un myélome semble être en rapport avec une amylose rénale.

10 Le syndrome de compression

de la moelle épinière ou d'une de ses racines est du à une complication du myélome de même que la paralysie de nerfs crâniens ou de l'hypertension intracrânienne.

11 L'examen ophtalmologique

quand il est positif, révèle au fond d'oeil, un courant granuleux et des signes de stases et de dilatations veineuses dues à la présence de la paraprotéine dans le sang. Quant aux hémorragies observées, au fond d'oeil, elles sont probablement dues aux troubles de l'hémostase évoqués plus haut.

IV FORMES PARTICULIERES DU MYELOME

Deux formes de myélome se singularisent sur le plan clinique par leur mode évolutif, Ce sont :

- 1) Les plasmocytomes solitaires
- 2) Les leucoses à plasmocytes.

1) Les plasmocytomes solitaires

a) osseux

b) extra-osseux : au niveau des voies aéro-digestives supérieures, le tube digestif, les bronches, la plèvre, la thyroïde,

Devant une symptomatologie osseuse ou extra-osseuse, une biopsie est faite. L'étude histologique met en évidence la prolifération plasmocytaire.

Les explorations immunologiques, hématologiques et radiologiques d'une part, confirment le diagnostic et d'autre part, établissent le bilan de l'importance de la diffusion du processus malin.

Cependant, on ne peut pas prédire l'évolution.

En effet, celle-ci peut se faire rapidement vers la mort, par la malignité locale ou bien vers la généralisation en quelques mois ou quelques années ou bien enfin, le plasmocytome solitaire peut rester longtemps isolé sans aucune autre manifestation : La radiothérapie et la chirurgie d'excision donnent de très bons résultats dans ces formes qui sont malheureusement rares.

Un autre point particulier dans ces plasmocytomes solitaires est la difficulté du diagnostic histologique dans certains cas car, on connaît l'existence possible de pseudo-tumeurs inflammatoires à plasmocytes.

Certains auteurs voient dans le plasmocytome solitaire une forme de début du myélome multiple.

2) La deuxième forme particulière est la leucose à plasmocyte

Il s'agit d'un tableau d'hémopathie maligne aigüe avec des manifestations osseuses importantes, une anémie sévère, une thrombopénie et une hyperleucocytose importantes avec un pourcentage très important de plasmocytoses anormaux dans

Le sang périphérique.

Le myélogramme, les ponctions éventuelles de foie, de rate, de ganglions confirment la diffusion de la prolifération plasmocytaire. Les résultats des examens humoraux sont identiques à ceux du myélome, cependant, l'évolution se fait beaucoup plus rapidement vers la mort.

La plupart des auteurs considèrent les leucoses à plasmocytes comme une variante anatomo-clinique du myélome. Il existe, en effet, de nombreux cas de passage entre le myélome et la leucose à plasmocyte.

AU TOTAL

Le tableau clinique joint aux anomalies immunologiques caractéristiques, permet de faire facilement le diagnostic de myélome ; cependant, les données cytologiques et immuno-chimiques, par leur atypie, peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel.

V DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les plasmocytoses médullaires outre le diagnostic de myélome peuvent évoquer :

1) Une macroglobulinémie de Waldenström

La forme typique comprend une prolifération lymphocytaire dominante par rapport à l'existence des histiocytes et des mastocytes. Mais il existe des macroglobulinémies de classification cytologique difficile : soit, infiltration lymphoplasmocytaire, soit, infiltration plasmocytaire avec des lésions osseuses identiques à celles du myélome. La mise en évidence immunoélectrophorétique d'une paraprotéine identifiée à l'Ig M redresse alors le diagnostic.

2) Une ostéose néoplasique

La constatation d'une plasmocytose médullaire modérée de l'ordre de 10 à 25 % y est fréquente ; mais l'absence de paraprotéine et la mise en évidence de la tumeur primitive permettent en règle, le diagnostic. Encore, faut-il connaître la coexistence possible, mais rare, d'une néoplasie et d'une paraprotéine.

3) Cancer métastatique, collagénose, hépatite, cirrhose du foie

La constatation électrophorétique et d'identification immunoélectrophorétique d'une paraprotéine ne suffisent pas au diagnostic de myélome. La discussion débouche alors sur les dysglobulinémies monoclonales non myélomateuses.

a) Nous venons d'évoquer plus haut la macroglobulinémie de Waldenström

b) La maladie des chaînes lourdes

s'individualise par l'existence dans le sérum et les urines du malades d'une dysglobulinémie monoclonale constituée par un fragment de chaînes lourdes.

C'est une affection exceptionnelle dont le tableau clinique est fonction du type de chaîne lourde en cause. Dans la maladie des chaînes lourdes gamma, la dysglobulinémie est associée à une hépatosplénomégalie et à une prolifération maligne de la lignée lymphocytaire.

a) Certaines dysglobulinémies monoclonales Ig G et Ig A strictement identiques du point de vue immunochimique aux globulines myélomateuses évoluent chez un sujet n'ayant aucun signe de myélome. Ces dysglobulinémies monoclonales non myélomateuses s'individualisent par un certain nombre de traits :

- Le caractère normal ou la discrétion habituelle et durable de la plasmocytose médullaire sur les prélèvements successifs.
- La discrétion du taux de la paraprotéine sérique inférieur à 10g/l, taux qui reste stable voire même diminue au cours de l'évolution.
- Le taux conservé voire, augmenté des autres Ig normales, augmentation qui n'est jamais constatée dans le myélome.
- L'absence ou la discrétion de la P.B.J. exigeant pour être retrouvée quand elle existe, une forte concentration des urines.
- Enfin, l'absence de l'anémie

Les circonstances dans lesquelles on observe ces dysglobulinémies sont variables :

- . L. L. C.
- . Lymphoréticulosarcome.
- . Maladie Lupique
- . Purpura thrombopénique idiopathique
- . Parfois, ces dysglobulinémies monoclonales isolées sont symptomatiques d'un myélome encore latent sans anomalie cytologique ni localisation osseuse ou viscérale décelable. La surveillance immunoélectrophorétique au cours de l'évolution est un élément essentiel du diagnostic, car si le taux d'Ig augmente ou si une P.B.J. apparaît, il y a de fortes chances que ce soit un myélome.

Dans ces cadres cliniques et immunologique où se classe le myélome, nous allons exposer nos observations pour essayer d'en tirer quelques conclusions

concernant le pronostic et l'évolution de la maladie

VI EXPOSE DES OBSERVATIONS

Dans la première partie de ce travail, nous avons évoqué les cadres immunologiques et clinique du myélome dans son ensemble. Nous nous proposons maintenant de présenter le matériel et les méthodes qui nous ont servi de base d'étude.

Nous ferons ensuite une comparaison entre nos résultats et ceux défendus par les auteurs à travers les publications que nous avons lues.

1° Observation : Monsieur DCND 65 ans

Plasmocytome de la 9° côte découvert en 1965 traité par exérèse de la côte atteinte. Aucune symptomatologie jusqu'en 1962, où les douleurs dorso-lombaires à type de compression font découvrir à la radio un tassement vertébral. Sur le plan clinique, on signale alors, un amaigrissement. Un test au strontium montre une hyperfixation au niveau de D8 et D9 qui se complète six mois après par des lésions de D9, D10, D11 et D12. A cette date, on note en plus des douleurs au niveau du membre inférieur gauche ainsi qu'une diminution de la force musculaire et de la mobilité active. Les examens radiologiques répétés révèlent une augmentation du volume des lacunes existantes et l'apparition de nouvelles images osseuses, ainsi que d'opacités pulmonaires, témoin d'une diffusion du processus. On pratique une irradiation de 3 000 rads sur les régions douloureuses et on traite le sujet par l'ENDOXAN. Le malade meurt 5 ans après la découverte du plasmocytome de la 9° côte dans un tableau de douleurs osseuses.

2° Observation : Monsieur AU 61 ans

Consulte son médecin pour asthénie, amaigrissement et douleurs de l'hypochondre droit évoluant depuis 5 ans ; l'examen clinique découvre une hépatomégalie et une adénopathie axillaire. Les examens complémentaires pratiqués donnent les résultats suivants :

. Lacunes osseuses au niveau du crâne, de l'humérus droit et des grands trochanter.

- Le myélogramme est riche avec une importante lymphocytose et une proportion de 14 % de plasmocytes anormaux.
- La V.S. est très accélérée, 142 à la première heure.
- L'électrophorèse révèle une hyperprotidémie et un rapport albumine/globuline = 0,51
- L'immunoélectrophorèse montre une diminution du taux des Ig G et des Ig A normales et une augmentation des Ig G pathologiques à chaîne légère. λ
- L'urée sanguine est à 0,48 g/l.
- L'examen du fond d'oeil montre quelques hémorragies.
- A signaler une L. L. C. associée au myélome.

Le malade est traité par ENDOXAN qu'il tolère mal car il présente une tricytopenie ayant obligé à remplacer ce médicament par l'ALKERAN associé à une corticothérapie. Le traitement améliore l'état général et fait augmenter le rapport albumine/globuline par diminution du taux des Ig G pathologiques.

Le malade est perdu de vue, trois ans après le début de sa maladie.

3° Observation : Madame DUV.....73 ans

L'histoire de la maladie commence par la découverte d'une fracture spontanée au niveau de la clavicule gauche suivie de l'apparition d'une tuméfaction cervicale dont l'aspect histologique ressemble à un réticulesarcome de l'os. Cependant, les images radiologiques font évoquer un myélome multiple confirmé par les examens de laboratoire.

L'électrophorèse des protéines montre une hyperprotidémie avec augmentation du taux des gammaglobulines et un rapport albumine/globuline diminué.

L'immunoélectrophorèse fait la preuve d'un myélome à Ig G avec une PBJ urinaire.

La V.S. est accélérée, 50 à la première heure.

On irradie les régions douloureuses avec 3000 rads sans résultat.

L'association ENDOXAN et corticothérapie améliore l'état général, calme les douleurs et fait augmenter le rapport albumine/globuline. Mais, les lacunes osseuses augmentent en nombre et en volume. La malade fracture son col du fémur gauche et

meurt quelques mois après (2 ans l'apparition des premiers symptômes) dans un tableau d'hyperalgie osseuse.

4° Observation : Soeur MARIE 63 ans

Apparition de douleurs et de boiterie à la hanche gauche en septembre 1969. En Février 1971, la ponction biopsie fait le diagnostic de myélome plasmocytaire.

Les examens biologiques sont :

- . Une V.S. à 203 à la première heure.
- . Une électrophorèse des protides avec
 - une hyperprotidémie : 103g/l.
 - une augmentation du taux des gammaglobulines à 49,5 % et un rapport albumine/globuline à 0,48.
- . Une immunoélectrophorèse des protéines sériques montrant l'existence d'une paraprotéine Ig G K., sans PBJ urinaire.
- . Un T.P. à 46 %
- . Une N.F.S. montrant une anémie légère avec une hyperleucocytose.
- . Les radiographies du squelette révèlent l'existence de nombreuses lacunes.
- . On préconise une irradiation par 3000 rads sur les régions douloureuses associée à l'ENDOXAN, à l'ALKERAN et à une corticothérapie moyennant cette thérapeutique, les douleurs osseuses régressent. Cependant, la surveillance radiologique montre l'extension des lacunes déjà existantes et l'apparition de nouvelles lésions osseuses. On voit même apparaître des fractures spontanées de côtes.

A la date du 13 février 1975, et au bout de 3 ans et demi de chimiothérapie, l'état général est excellent, à l'électrophorèse on ne voit plus de paraprotéine et la V.S. est à 16 à la première heure.

5° Observation : Madame ELA 73 ans 1

Le Diagnostic est évoqué en Mars 1972 devant l'apparition de douleurs à type de sciatalgie qui font découvrir des lésions lacunaires latéro-sacrées droites et le test au strontium montre d'importants pics de la région L5 S1 et de l'hémi-bassin droit. Les antécédents de la malade sont chargés (Diabète, coronarite, HTA et insuffisance cardiaque.) Les examens complémentaires pratiqués sont :

- Electrolyse avec une légère hyperprotidémie à 77 g/l et une augmentation du taux des gammaglobulines à 19 % ; le rapport albumine/globuline = 1,12 (légèrement abaissé).
- L'immunoélectrophorèse révèle le type du myélome Ig G K. Il existe une PBJ urinaire.
- L'urée sanguine est à 0,5 g/l.
- La V.S. est à 21 à la première heure.

Le traitement pratiqué est la cobaltothérapie à 2000 rads. La malade meurt au bout de 4 mois d'évolution dans un tableau hyperalgique et après extension des lacunes osseuses.

6° Observation : Madame FOU 72 ans

Au mois d'octobre 1969, la malade est hospitalisée pour asthénie physique et douleurs au niveau de l'épaule droite.

Les radiographies du squelette montrent des géodes au niveau de l'humérus droit.

Le myélogramme contient 14 % de plasmocytes anormaux. La V.S. est très accélérée.

L'électrophorèse des protides montre une protidémie à 79,5 g/l, un taux de gammaglobulines à 25 % et un rapport albumine/globuline = 0,85.

L'immunoélectrophorèse prouve qu'il s'agit d'une paraprotéine à Ig G sans PBJ.

L'ALKERAN fait disparaître les douleurs, améliore sensiblement l'état général et fait ralentir la V.S. ; mais une leucopénie survient 1 mois après le début du traitement et oblige à arrêter celui-ci.

La malade est perdue de vue, un an et demi après la première consultation.

7° Observation : Madame LEP 51 ans

En septembre 1972, la malade ressent des douleurs scapulaires droite et gauche et dorsales qui l'amènent à consulter. Son médecin découvre une anémie. Parmi les examens complémentaires perturbés, on cite :

- . L'électrophorèse qui montre une diminution du taux d'albumine et une diminution des immunoglobulines normales.
- . L'immunoélectrophorèse fait le diagnostic d'un myélom à Ig G K.
- . L'azotémie à 0,43 et la V.S. à 48 à la première heure l'hypercalcémie à 150 mg/l.
- . La malade est soumise à un traitement par ALKERAN qui ne calme pas les douleurs et qui provoque une leucopénie et une anémie

La malade meurt 22 mois après sa première consultation, dans un tableau hyperalgique et hyperthermique.

8° Observation : Monsieur FON 71 ans

Le 6 décembre 1972, Monsieur FON est hospitalisé pour importante altération de l'état général installée depuis 3 mois. L'examen clinique ne montre qu'une hépatomégalie. Les examens complémentaires pratiqués sont :

- . V.S. à 115 à la première heure.
- . Urée à 0,42 g/l.
- . Electrophorèse des protéines sériques est perturbée par le taux de protides totaux, 74 g/l, Albumine 38 %, gamma 41 %, le rapport albumine/globuline = 0,61.
- . L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit d'une paraprotéine IG G K avec forte diminution de l'Ig A et de l'Ig G normales. Il existe une PBJ urinaire.

- Le myélogramme est riche et contient 25 % de plasmocytes dysmorphiques.
- Un mois après, l'évolution s'aggrave rapidement avec l'apparition d'épistaxis, d'une anémie, d'une leucopénie et d'une thrombopénie.

Le myélogramme est pauvre avec 83 % de plasmocytes dysmorphiques. L'urée monte à 1,35 g/l. La formule sanguine a interdit l'usage d'alkylants. La mort survient 4 mois après le premier signe dans un tableau d'hémorragie et de coma probablement urémique.

9° Observation : Monsieur DUC 68 ans.

Le 11 décembre 1972, le malade est hospitalisé pour altération progressive de l'état général, une anémie à 6,4 g d'hémoglobine. Une V.S. à 158 à la première heure et une urée à 1,36 g/l.

Dans le myélogramme riche, il existe 4 % de plasmocytes dystrophiques.

L'électrophorèse révèle un taux de protides totaux à 82 g/l.

Une diminution de l'albumine et une augmentation des gammaglobulines le rapport albumine/globuline = 0,51.

L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit d'une paraprotéine monoclonale Ig A K, il existe une PBJ urinaire.

Les radios du squelette montrent qu'il existe des lésions lacunaires sur le crâne, les fémurs et les côtes.

Le traitement instauré est le suivant :

- ALKERAN, CORTANCYL, ZYLORIC
- Régime hypoprotidique
- Quelques transfusions

Au bout d'un mois, de traitement, les paramètres biologiques s'améliorent sauf les résultats de l'immunoélectrophorèse.

Un an après, le malade consulte de nouveau pour altération de l'état général et douleurs osseuses ; les examens complémentaires se perturbent aussi. On remplace l'ALKERAN par l'ENDOKAN. La mort survient 13 mois après le premier signe.

10° Observation : Monsieur ETA 65 ans

Le 17 janvier 1973, le malade est hospitalisé pour sarcome plasmocytaire du voile apparu il y a deux ans. L'examen clinique est normal de même que l'examen ORL. Les examens de laboratoire et les radios du squelette ne présentent aucun signe anormal. L'état général du malade est excellent. On irradie la région atteinte avec 4 000 rads, bien supportés, mis à part un érythème localisé. A la date du 29 janvier 1975, le malade semble être en bon état général mais refuse toute surveillance médicale.

11° Observation : Madame TOUL 48 ans

Le 9 février 1975, la malade est hospitalisée pour asthénie et douleurs osseuses aux membres supérieurs. L'interrogatoire retrouve en plus des épistaxis apparus quelques jours avant l'hospitalisation. L'examen clinique met en évidence une pâleur, une hépatomégalie et réveille une douleur à la palpation de l'hypocondre gauche. Les résultats des examens de laboratoire sont alarmants.

. Anémie à 3 g d'hémoglobine

. V.S. , 170 à la première heure

. Le myélogramme pauvre contient 50 % de plasmocytes dystrophiques

. Le T.P. spontané est à 50 %

. L'électrophorèse des protides montre 99 g/l de protides totaux avec 34 % d'albumine, 48 % de gammaglobuline, rapport albumine/globuline = 0,51

. L'immunoélectrophorèse affirme qu'il s'agit d'un myélome à para-protéine Ig G λ avec diminution des Ig A et des Ig M ; il existe une FBJ urinaire. Les radios du squelette montrent des géodes dans les os longs. Le traitement pratiqué est l'ALKERAN associé à une corticothérapie et à un anabolisant et à plusieurs transfusions. Cette thérapeutique reste sans effet ni clinique ni biologique. La malade est perdue de vue car elle refuse toute surveillance médicale et ce, 18 mois après sa première hospitalisation.

12° Observation : Madame CAP 72 ans

Au mois d'août 1973, la malade consulte pour une tuméfaction cervicale inférieure droite qui grossit rapidement sans aucun autre signe clinique. En octobre 1973, l'examen histologique révèle qu'il s'agit d'un sarcome plasmocytaire ganglionnaire. L'examen clinique est négatif par ailleurs. Les examens biologiques montrent :

- . Une V.S. à 107 à la première heure
- . L'électrophorèse, une hyperprotidémie à 97 g/l, avec diminution du taux albumine et augmentation de celui des gammaglobulines, avec diminution du rapport albumine/globuline.
- . Le myélogramme contient 20 % de plasmocytes dystrophiques.
- . L'urée est à 0,36 g/l
- . Le T.P. spontané est à 48 %
- . Le bilan radiologique révèle l'existence de lacunes au niveau du crâne et de la clavicule gauche. Il s'agit d'un sarcome plasmocytaire avec dysglobulinémie monoclonale. La malade est traitée par ALKERAN, ce médicament est arrêté et remplacé par l'ENDOXAN à cause de l'apparition d'une thrombopénie.

L'évolution ultérieure de la maladie est marquée par une décharge septicémique, une paraplégie flasque avec troubles mictionnels et constipation. Un coma précède la mort survenue le 23 janvier 1975. L'autopsie montre un envahissement du canal rachidien par le processus prolifératif et une énorme masse néoplasique envahissant tout le petit bassin.

13° Observation : Madame CHOI 45 ans

En juillet 1973, la malade se plaint de douleurs dans le bras droit et dans le dos ; on découvre une hyperparathyroïdie et une ostéolyse au niveau de D1 traitée par cobaltothérapie à 300 rads. Le diagnostic porté est une myélomatose qu'on

traite par ENDOXAN, CORTANCYL et PRIMOBOLAN. Une leucopénie empêche la poursuite du traitement. Les radios du squelette faites au bout de six mois d'évolution montrent de nouvelles lésions en D12 et L1, sur trois côtes, sur le crâne et l'articulation sacro-iliaque droite, celle-ci est irradiée par 3 600 rads. Le diagnostic de myélome non excréteur a été porté à l'Hôpital Américain de NEUILLY sans que l'on connaisse d'autres renseignements. L'évolution est marquée par l'apparition d'un zona intercostal et l'extension des lésions osseuses. La dernière consultation date du 4 février 1975 ; l'examen clinique met en évidence un bon état général sans modifications des images osseuses.

14° Observation : Madame MAZ 59 ans

En décembre 1973, la malade consulte pour une douleur dorsale d'apparition récente. Les radios du squelette montrent un tassement de D10, une décalcification diffuse et un aspect microlacunaire du rachis dorsal.

- La V.S. est à 92 à la première heure.
- L'électrophorèse montre une protidémie totale à 108 g/l avec 31 % de gammaglobuline et une diminution du rapport albumine/globuline.
- L'immunoelectrophorèse précise qu'il s'agit d'une paraprotéinémie Ig G K avec une PBJ urinaire.
- Le myélogramme contient 85 % de plasmocytes dysmorphiques.
- L'urée sanguine est à 0,62 g/l
- On traite le malade par radiothérapie sur les régions lésées du squelette associée à l'ALKERAN et à une cobaltothérapie. La formule sanguine interdit la poursuite de l'ALKERAN. Les clichés radiologiques répétés révèlent que les lésions osseuses progressent. De plus, au cours de l'évolution, on assiste à l'apparition d'un syndrome de compression médullaire qui ne tarde pas à régresser sous radiothérapie ainsi que les douleurs osseuses. La dernière consultation date du 12 décembre 1974 et fait état de douleurs dorsales irradiant en ceinture et d'une leucopénie qui oblige à arrêter l'ENDOXAN.

15° Observation : Monsieur CHA 80 ans

En février 1970, le diagnostic de myélome est fait devant l'association d'une plasmocytose médullaire à 35 % et d'une paraprotéinémie Ig A K découverte à la suite d'une hémorragie digestive isolée sans autre signe clinique. On pratique une corticothérapie seulement car les agents alkylants risquent d'aggraver le syndrome hémorragique, les anabolisants risquent chez ce vieil homme de déclencher un nœc de la prostate. Une radiothérapie de 3 000 rads localisée sur le rachis lombaire calme les douleurs qu'accuse le malade à ce niveau. L'évolution est émaillée par une nouvelle hémorragie digestive et le malade meurt dans un tableau de cachexie, le 2 novembre 1974.

16° Observation : Madame OOL 68 ans

En avril 1973, une asthénie et des douleurs osseuses rachidiennes font soupçonner le diagnostic de myélome. Les examens complémentaires confirment l'hypothèse en montrant :

- . Une V.S. à 107, la première heure
- . L'électrophorèse révèle une protidémie totale à 85 g/l avec diminution de l'albumine et augmentation des globulines ; le rapport albumine.globuline = 0,79
- . L'immunoélectrophorèse classe la paraprotéine dans le groupe des Ig A λ
- . Le myélogramme est perturbé par la présence de 25 % de plasmocytes dystrophiques.
- . Le bilan radiologique du squelette est négatif et l'examen clinique aussi.
- . 15 mois après, les douleurs osseuses rachidiennes persistent.

La dernière consultation date du 16 août 1974 ; l'état de la malade est stationnaire.

17° Observation : Madame IBA 52 ans

En janvier 1974, la malade consulte pour des douleurs dans le flanc gauche et le rachis cervical et dorsal. Le diagnostic de myélome est évoqué et les examens complémentaires viennent le confirmer avec :

- La V.S. à 51 à la première heure
- L'électrophorèse avec une protéinémie à 101 g/l, une albuminémie diminuée et une globulinémie par contre élevée et un rapport albumine/globuline = 0,49
- Le myélogramme est troublé par la présence de 16,5 % de plasmocytes dystrophiques.
- L'ENDOXAN et le SOLUMEDROL se sont avérés inefficaces sur les douleurs.

Les radios du squelette montrent des lacunes diffuses.

Une télécobaltothérapie est pratiquée sur les régions douloureuses.

La mort survient 7 mois après l'apparition du premier signe dans un tableau de choc toxi-infectieux.

VII MATERIEL ET METHODES POUR L'ETUDE DU PRONOSTIC ET DE L'EVOLUTION --

A - MATERIEL

Entre les années 1969 et 1974, nous avons retrouvé 17 dossiers de myélome suivis au C.H.U. de CAEN. Parmi ces malades, on compte 7 homes et 10 femmes. Ils sont âgés entre 45 et 80 ans avec un âge moyen de 63 ans pour l'ensemble des sujets (67 pour les hommes et 62 pour les femmes). La durée moyenne de survie de nos patients est de 24 mois. La série que nous étudions au point de vue de la moyenne d'âge des malades et de la durée moyenne de survie répond sensiblement aux séries étudiées dans la littérature. Il existe néanmoins une différence avec celle-ci c'est la fréquence de la maladie en fonction du sexe, en effet, la plupart des auteurs soutiennent que la proportion d'hommes atteints est égale à celle des femmes, ce qui ne correspond pas à notre échantillon, vu que le nombre de femmes atteintes de myélome est plus importante que le nombre des hommes.

B - METHODES

Nous nous proposons d'étudier les relations qui existent entre quelques signes du myélome diagnostiqué chez nos malades et l'évolution de leur maladie, autrement dit, nous avons essayé d'évaluer la valeur de ces signes dans la détermination du pronostic dans ses deux volets : Durée de la survie et Qualité de la survie.

1 En ce qui concerne la durée de survie, nous avons choisi :

L'urémie, la présence ou non de PBJ urinaire, la valeur du rapport albumine.globuline sérique et le critère de diffusion du processus prolifératif plasmocytaire.

a) L'urémie

Onze malades avaient eu un dosage d'urée lors de leur première hospitalisation. Nous avons divisé ces onze malades en 2 groupes ;

- Le premier groupe comprend 7 malades ayant une urémie $> 0,3$ g/l que nous avons considéré en insuffisance rénale.
- Le deuxième groupe composé de 4 malades ayant un taux d'urée normale.
- Ensuite, nous avons repéré les malades considérés en insuffisance rénale et qui ont eu une survie inférieure à la moyenne de survie de l'ensemble de l'échantillon.

b) LA PBJ urinaire

Elle a été recherchée dans les urines de 14 malades sur les 17. On a trouvé une PBJ urinaire dans 7 cas sur 14 : ensuite, comme nous l'avons fait pour le taux d'urée, nous avons isolé les malades dont la durée de survie ne dépasse pas la moyenne de survie de l'ensemble de l'échantillon.

c) Le rapport albumine/globuline sérique

calculé d'après les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques sa valeur normale est entre 1,2 et 1,5. Il a été noté 15 fois dans les 17 dossiers étudiés. Nous avons considéré comme basse, la valeur $< 1,2$ ce qui nous a permis de séparer les malades en 2 catégories : ceux qui avaient un rapport albumine/globuline normal et ceux chez qui il était bas.

Dans un deuxième temps, nous avons essayé de trouver une relation entre la durée de survie et la valeur de ce rapport.

Pour les trois paramètres cités plus haut, nous avons recherché une relation statistiquement significative entre chacun d'entre eux et la durée de survie, en nous servant du test du χ^2

d) Critère de diffusion du processus prolifératif plasmocytaire

Parmi nos 17 malades, cinq ont eu une survie dépassant d'au moins 12 mois, la moyenne de survie ; parmi ces cinq malades, nous avons remarqué que le diagnostic a été fait chez 4 d'entre eux à partir de l'étude histologique d'un foyer myélomateux isolé, ce qui nous a permis de penser qu'il existerait une relation entre la diffusion du processus malin et la durée de survie.

2 En ce qui concerne la qualité de la survie.

Nous avons choisi une démarche légèrement différente vu que les critères d'appréciation que nous avons choisis sont qualitatifs. En effet, nous nous sommes proposés d'étudier dans quelles fréquences survenaient les douleurs osseuses, les hémorragies, les infections, les complications des lyses osseuses (compressions médullaires) et les localisations neurologiques du processus malin chez nos malades.

Quelques remarques relatives aux choix de ces critères qualitatifs.

- Le diagnostic de compression médullaire est fait sur les critères de la douleur (en ceinture ou sciatalgie) ou l'existence de troubles de la mobilité ou des troubles de la miction ou constipation d'apparition récente et concomitantes à la présence de tassements vertébraux.
- Les complications infectieuses ont été constatées cliniquement (clochers fébriles, frissons, éruption zostérienne); il n'y a eu ni hémoculture, ni prélèvement bactériologique.
- Nous avons suspecté une localisation neurologique dans un cas (13^e observation) devant l'apparition de troubles subjectifs de la sensibilité sans signes typiques de compressions nerveuses.

- Nous n'avons pas tenu compte de la date d'apparition de ces signes au cours de l'évolution

- Pour les complications infectieuses, nous n'avons pas fait la part de ce qui revenait au traitement et ce qui revenait au risque infectieux inhérent à la maladie elle-même.

I RELATION ENTRE LE TAUX D'UREE SANGUINE ET LA DUREE DE SURVIE

Le dosage de l'azotémie a été fait dans 11 cas seulement sur les 17 exposés. Nous avons considéré comme critère d'insuffisance rénale, l'urémie $> 0,3$ g/l. Septe malades sur les 11 présentent dans ces conditions, cette tare, soit 63 % des cas.

Parmi les 7 malades, 5 meurent avant le délai moyen de survie.

CAS	2	5	6	7	8	9	11	12	14	15	16	11 CAS
Urémie G/l	0,48	0,54	0,27	0,43	0,36	1,36	0,2	0,36	0,62	0,25	0,25	
Durée de survie	> 36 mois	4 mois	> 18 mois	22 mois	4 mois	12 mois	> 18 mois	18 mois	> 22 mois	54 mois	> 15 mois	

TABLERAU I

LEGENDE : Le signe $>$ signifie que le malade est en vie à la date où notre travail a été effectué.

CAS	5	7	8	9	12	5 CAS
Urémie $> 0,3$ g/l	0,54	0,43	0,36	1,36	0,36	
Survie < 24 mois	4	22	4	12	18	

TABLERAU 2

Le tableau représente les insuffisants rénaux ayant eu une durée de survie inférieure à la moyenne.

	< 24 mois	Survivants ou > 24 mois	
Urémie < 0,3g/l	1	3	4
Urémie > 0,3 g/l	5	2	7
	6	5	11
Test de χ^2 = 2,6 non significatif			

TABLEAU 3

D'après le test χ^2 appliqué sur le rapport existant entre l'urémie et la durée de survie chez nos malades, il n'existe pas de relation significative ; cependant, si nous traduisons nos résultats en pourcentage, nous constatons que 63 % des malades (7 en nombre absolu) ont une insuffisance rénale et 5 malades sur les 7, soit 45,45 % de ceux qui ont eu un dosage d'urémie au rent avant le délai moyen de survie de l'ensemble de nos patients.

2 RELATIONS ENTRE LA PRESENCE DE PBJ DANS LES URINES ET LA DUREE DE SURVIE

Un autre facteur de mauvais pronostic cité par les auteurs, c'est la présence de PBJ dans les urines. Dans le tableau 4, nous reproduisons la durée de survie et l'existence ou non de PBJ urinaire chez les 14 malades qui ont bénéficié de cet examen.

CAS	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	17	14 CAS
PEJ Urinaire	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	
Survie en mois	>36	24	>42	4	>18	22	4	12	>48	>18	18	>12	>15	7	

TABLEAU 4

CAS avec PEJ	3	5	6	8	9	11	14	7 CAS
Durée Survie ≤ 24mois	24	4	> 18	4	12	> 18	> 12	

TABLEAU 5

Le tableau 5 montre la durée de survie des 7 malades (soit 50 % chez qui on a trouvé une PEJ dans les urines.

Le tableau 6 nous sert à effectuer le test χ^2

	Survie 24 < mois	Malades en vie ou Survie >24 mois	
PEJ +	4	3	7
PEJ -	3	4	7
	7	7	14

TABLEAU 6

$$\chi^2 = 0,2$$

Là aussi, le test de χ^2 s'avère non significatif, c'est-à-dire qu'à priori chez nos malades, il n'existe pas de relation significative entre la durée de survie et la présence ou non de FBJ dans les urines.

3 DURÉE DE SURVIE ET RAPPORT ALBUMINE/GLOBULINE SÉRIQUE

Dans 15 observations sur 17, nous avons retrouvé ou pu calculé le rapport albumine/globuline sérique ; ce rapport nous paraît important à étudier vu les paramètres qui y entrent en jeu.

1° - L'albumine avec toute la place qu'elle occupe dans la physiologie et en particulier dans le maintien de l'équilibre osmotique et par là même dans la fonction rénale.

2° les globulines dont les gamma gardées de la défense immunitaire et qui entraînent en cas de dérèglement de leur synthèse, des conséquences fâcheuses sur les structures parenchymateuses rénales. (3). (4).

Dans la majorité des cas, le rapport albumine/globuline est diminué, cette diminution est due soit à une baisse du taux de l'albuminémie soit à une augmentation de la globulinémie, soit à ces deux causes réunies. La valeur normale étant à (1,2 - 1,5).

15 CAS	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	15	16	17
Rapport Alb/Glob	0,51	1,05	0,48	1,12	0,8	NOR	0,61	0,5	1,3	0,5	↓	↓	↓	0,79	0,49
Durée Survie	> 36	24	> 42	4	> 18	22	4	12	> 48	> 18	18	> 18	54	15	7

TABLEAU 7

LEGENDE

Nor = normal

↓ = abaissé

Le tableau 7 met en parallèle, la valeur du rapport albumine/globuline et la durée de survie. Un malade sur 7 seulement a un rapport normal, les autres ont un rapport bas.

	3	5	8	9	12	17	6 CAS
Rapport Alb/Glob < 1,2	1,05	1,12	0,61	0,5		0,49	
Survie ≤ 24 mois	24	4	4	12	18	7	

TABLEAU 8

Le tableau 8 représente les cas où le rapport albumine/globuline est < 1,2 et où la durée de survie est égale ou inférieure à la durée moyenne de survie de nos malades. Nous constatons que 6 se trouvent dans ce cas, ce qui correspond à 40 % des malades.

Le tableau 9 nous aide à effectuer le test de χ^2 entre 2 catégories de nos malades, ceux qui ont un rapport albumine/Globuline < 1,2 et ceux qui ont un rapport normal.

	SURVIE ≤ 24 mois	SURVIE > 24 mois ou VIVANTS	
Alb/Glob ≤ 1,2	5	7	12
Alb/glob Normal	2	1	3
	7	8	15

TABLEAU 9

$\chi^2 = 3,6$. Relation significative avec un coefficient de sécurité de 95 % environ.

Il existe peu de travaux dans la littérature consacrés à l'étude des relations de ce rapport avec la durée de survie. Par contre, JP. CLAUVEL relie le fâcheux pronostic à la diminution du taux de l'albumine sérique.

REMARQUE

Les valeurs limites du χ^2 , pour lesquelles le coefficient de sécurité est compris entre 95 % et 99 %, sont données par un tableau spécial. Le coefficient de sécurité de 95 % signifie qu'il existe 95 chances sur 100 pour que la relation existant entre deux caractères étudiés soit vraie.

Le dernier point que nous envisagerons dans l'appréciation du pronostic est la relation qui existe entre :

IV LA DUREE DE SURVIE ET LA DIFFUSION DE LA PROLIFERATION PLASMOCYTAIRE

Parmi nos 17 malades, 5 ont eu une survie dépassant de plus de un an la durée moyenne de survie. Ce sont les patients possédant les dossiers 1, 2, 4, 10 et 15. Mis à part le dossier 2, les 4 autres ont été diagnostiqués par la biopsie ou l'étude histologique d'un foyer isolé de prolifération plasmocytaire. En effet, dans le dossier n° 1, il s'agit d'un plasmocytome de la 9^e côte qui a évolué à bas bruit pendant les 4 ans qui ont suivi l'excérèse chirurgicale de la côte atteinte et le malade meurt dans la 5^e année après avoir présenté un tableau clinique complet de myélome. Le dossier 4 comporte un diagnostic fait par biopsie osseuse suivi de 2 ans d'accalmie après traitement radiothérapique au bout desquels apparaissent des signes radiologiques diffus dans le rachis. A la dernière consultation (Février 1975), la malade était en bon état général. Le dossier 10 appartient à un malade chez qui le diagnostic de plasmocytome a été porté sur l'étude histologique d'une tumeur du voile traité par excérèse chirurgicale et radiothérapie. Quatre ans après, le malade est en bonne santé. Dans le dernier dossier (15) l'histoire de la maladie commence par une hémorragie digestive qui s'avère être due à un plasmocytome du coecum. Le malade survit 4 ans avant de mourir dans un tableau cachectique et hyperalgique.

Les cas qui ont une évolution prolongée nous amènent à parler de la qualité de la survie des myélomateux et des complications qui l'émaillent. Ce point nous paraît intéressant à étudier car, vu l'impuissance de la thérapeutique à prolonger la durée de survie de ces malades, il est important, à notre avis, de

mieux connaître les facteurs qui contribuent à diminuer la qualité de la survie des patients, attitude peut-être défaitiste mais en tout cas, classique en médecine lorsque celle-ci, par ses thérapeutiques symptomatiques, cherche à alléger les douleurs des hommes qui viennent chercher auprès d'elle, l'espoir d'une guérison ou tout au moins, d'une vie moins pénible à supporter.

5 QUALITE DE LA SURVIE DES MALADES

Nous allons dans ce chapitre énumérer par ordre de fréquence, les complications survenues au cours de l'évolution de la maladie de nos 17 patients et qui par conséquent, les ont empêchés de mener une survie confortable.

1° Douleurs osseuses : 11 malades soit 64 % de l'effectif

Observations : 1,3,4,5,6,7,11,13,14,16,17

2° Infections : 8 malades soit 46 % des cas

Observations : 4,5,8,11,12,13,15 et 17

3° Hémorragies : 4 malades soit 23 % des cas

Observations : 5,8,11 et 15

4° Compressions nerveuses concomitantes à des tassements vertébraux : 4 malades soit 23 % des cas.

Observations : 1,5,12,14

5° Localisations neurologiques du processus malin : 1 cas soit 5,8 % des cas

Observation 13

	Nombre de cas	o/o
Douleurs osseuses	11	64
Infections	8	46
Compressions nerveuses	4	23
Hémorragies	4	23
Localisation neurologique de myélome	1	5,8

TABLEAU 10

Nous avons donc essayé de relier le pronostic à quelques uns des signes de la maladie, comme l'ont déjà fait de nombreux auteurs que nous allons maintenant évoquer. En effet, beaucoup de publications s'intéressent aux rapports existant entre les différentes manifestations du myélome et le pronostic de cette maladie dans ses deux aspects principaux : la durée de la survie et la qualité de la survie.

6 REVUE DE LA LITTÉRATURE

CARBONE, KELLERHOUSE et GEHAN (8) ont fait une étude sur 112 malades chez lesquels ils ont retenu 4 signes :

- Taux d'hémoglobine 9g/l
- Azotémie > 0,3 g/l
- Calcémie > 120 mg/l
- les degrés d'altération de l'état général allant de l'absence d'atteinte jusqu'à l'alitement permanent et ces auteurs ont remarqué que la médiane de survie (c'est-à-dire, délai au bout duquel 50 % des malades sont en vie) est de :
 - 6 mois pour les malades qui présentent 3 ou 4 signes.
 - 15 mois pour ceux qui n'en présentent que 2.
 - 20 mois pour ceux qui n'en présentent 1 seul.
 - 27 mois pour les malades qui ne présentent aucun de ces 4 signes.

On constate donc que la médiane de survie décroît avec le nombre de signes défavorables présents chez un même malade ; ceci semble se confirmer dans la série que nous avons rapportée. Les mêmes auteurs concluent après des études statistiques de probabilité que l'association des signes défavorables n'est pas due au hasard. CARBONE, KELLERHOUSE et GEHAN comparent aussi la médiane de survie des myélomes à Ig A et Ig G ; ils constatent que les Ig A sont plus morbides que les Ig G. SAPORTA (15) est d'accord pour dire que la présence d'une protéinémie de PBJ est un élément péjoratif pour le pronostic en raison de son retentissement rénal. En effet dans la série de malades du dernier auteur cité, on rapporte les statistiques suivantes :

- Groupe sans PBJ : Survie à 22 mois : 13 % des malades.

• Groupe avec PBJ : Survie à 18 mois : 9 % des malades.

SPIRITA ajoute que ni le sexe ni l'âge ni l'importance de la plasmocytose, ni le degré de maturation ou le nombre des atypie cellulaires ne semblent influencer le pronostic.

Voici évoquée l'opinion des auteurs en ce qui concerne les rapports existants entre la durée de survie et quelques uns des signes du myélome.

La qualité de la survie du malade et la symptomatologie sont étroitement liées. En effet, il existe des myélomes qui restent muets pendant plusieurs années. Le diagnostic de ces formes est fait par immunoelectrophorèse ou immunofluorescence. Il s'agit le plus souvent de myélome solitaire (24) ou d'autres formes de myélome qui, sous l'effet du traitement dépassent de plusieurs années la médiane de la durée de survie admise par la plupart des auteurs mais à la fin de l'évolution de leur maladie, ils développent une néoplasie les conduisant à la mort. Ainsi GUENEL, DOBIGNON, GUIBONNE et FONTENEAU (6) rapportent un cas des 4 ans de survie sans chimiothérapie, alors que les examens radiologiques du tube digestif pratiqués au début de l'histoire de la maladie n'ont montré aucune lésion organique ; 4 ans après, les signes fonctionnels digestifs font découvrir un plasmocytosarcome du cœcum.

Les auteurs affirment que l'apparition de cette tumeur digestive a été favorisée vraisemblablement par la chimiothérapie car, dans le cadre des localisations extrasquelettiques du myélome, les principaux organes touchés sont le foie, la rate, le rein et les ganglions.

D'autres auteurs (17) évoquent ce mode évolutif sous chimiothérapie en faisant état de 2 cas de leucose aigüe chez des malades atteints de myélome multiples et ayant survécu 8 et 12 ans avec un traitement par MELPHALAN, MARSAN et GOL (13) expliquent cette transformation comme étant due à l'action immunosuppressive de l'agent alkylant utilisé. Vingt neuf cas semblables ont été retrouvés dans la

littérature par ces mêmes auteurs. Nous allons enfin citer dans ce chapitre une publication faite par BAINES, DANVERCHAIN, ROBINET et COL (19) sur un cas de myélome diagnostiqué plusieurs années après la découverte d'une dysglobulinémie et durant lesquelles on ne retrouve pas de signes évocateurs de la maladie.

5 ans après, un syndrome douloureux rachidien fait pratiquer un examen radiologique lequel, avec le médullogramme affirme le diagnostic et l'immunoélectrophorèse permet de le classer dans les ~~paraprotéinémie~~ à Ig G. La malade est traitée alors par le MELPHALAN.

Ces observations amènent les auteurs (19) à faire quelques commentaires concernant l'étiopathogénie de la maladie dont ils conçoivent l'histoire naturelle comme étant divisée en 3 étapes successives.

1° Une étape cellulaire

La synthèse de la dysglobuline est due à une maladie cellulaire par l'intervention d'un processus enzymatique génétique, ou seulement, d'une maladie de l'information, dans la théorie de la synthèse protéique de LWOFF JACOB et MONOD. Après ces réflexions les auteurs se demandent quand ils découvrent une dysglobulinémie s'il ne s'agit pas d'un signe d'une maladie dont le début leur a échappé et par conséquent, s'il ne faut pas laisser aux généticiens et aux biologistes, le soin d'élucider le problème cellulaire de la synthèse des ~~paraprotéines~~. DELBARE, SIGUIER et GODEAU (14) rejoignent ce avis quand ils parlent de l'intérêt théorique du myélome non excréteur dans la recherche de la cause des troubles de la synthèse protéique.

2° Etape humorale

L'immunoélectrophorèse et l'immunofluorescence peuvent dire alors si la cellule lymphoplasmoctaire présente des anomalies structurales témoin d'un processus de synthèse exagéré et présage d'une éclosion pathologique.

3^e Étape anatomique et humorale

Le problème devient clinique pur et consiste à relever les modifications du profil protidique et l'infiltration lymphoplasmoocytaire du squelette et des autres organes :

À la lumière de cette division en 3 étapes de l'histoire naturelle des dysglobulinémies, on peut penser que le début de ces affections se situe à l'échelle moléculaire et que les manifestations immunologiques observées obéissent, en ce qui concerne leur synthèse, au phénomène d'autorégulation, autrement dit : la diminution des Ig normales provoquent l'exagération de la synthèse des paraprotéines.

Une autre illustration des conséquences du dérèglement de l'immunité humorale est rapportée par LEMENAGER, TANGUY, BERNARD et COL (35). Les auteurs pensent que le développement du thymus infiltré de plasmocytes chez l'un de leurs malades est dû à la carence immunitaire. Celle-ci expliquerait en même temps la prolifération plasmocytaire responsable de la paraprotéinémie observée chez le même sujet.

Certains pensent que la période de la latence clinique n'est autre chose que le temps qui sépare la mise en route de la synthèse des paraprotéines et leur présence dans le sérum en quantité relativement importante par rapport aux Ig normales. Dès l'instant où les paraprotéines deviennent décelables par les méthodes immunologiques, on assiste à la constitution du tableau clinique de la maladie et aussi aux complications qui conditionnent le confort et la survie des malades. Ces complications sont rénales, osseuses, hématologiques.

I L'Insuffisance rénale dans le myélome

Selon DEROT et COL (5), l'atteinte de la fonction rénale évolue sur un mode chronique dans la majorité des cas. OLMER et LAFON (4) notent que si les clearances rénales sont supérieures à 25 ml/min, l'évolution immédiate est bonne. Sous l'influence du traitement et avec un régime hypoprotidique, on peut voir s'améliorer la fonction rénale et l'azotémie s'abaisser. Les études faites en microscopie électronique montrent que dans la capsule de BOWMAN, les cellules épithéliales et endothéliales contiennent des inclusions intracytoplasmiques. D'autre part, les cellules épithéliales possèdent un réticulum endoplasmique et un appareil de

Golgi plus développé que normalement, des vacuoles claires et des inclusions denses ainsi que des microfibrilles. Les membranes basales des anses capillaires sont normales, de même que les tubes proximaux. Le substratum anatomique essentiel de l'insuffisance rénale dans le myélome semble être une atteinte tubulaire.

Un autre aspect de l'atteinte rénale est l'insuffisance rénale aigüe, peu fréquente au cours de l'évolution, car DEROT et COL (5) font état de 37 cas reconnus dans la littérature dont 3 cas publiés par les auteurs eux-mêmes. Deux facteurs jouent un rôle déclenchant de l'insuffisance rénale aigüe ; ce sont : l'injection de produits de contraste iodés et la déshydratation (3). (5).

La lésion histologique dominante est la présence de cylindres de type myélomateux obstruant les tubules rénaux et réduisant la filtration glomérulaire. L'obstruction tubulaire par les cylindres myélomateux est une hypothèse fondée sur les documents anatomiques ; les propriétés physiques de la paraprotéine ne sont pas incompatibles avec cette théorie, car, in vitro un PH acide et une hème-concentration réalisent les conditions optimales de précipitation de la PBJ ; in vivo, ces conditions sont remplies lorsqu'une déshydratation favorise la formation d'urines concentrées. Le mécanisme physiopathologique de l'insuffisance rénale tel que le décrivent la plupart des auteurs appelle certaines mesures prophylactiques :

• Hydratation correcte du malade

• Alcalinisation des urines

• Utilisation de l'U.I.E. dans des cas limités et après s'être entouré de précautions supplémentaires : large hydratation avant, pendant, après l'examen associée à une diurèse osmotique par le mannitol à 10 %.

2 Les complications osseuses

Elles constituent le 2^o groupe de manifestations qui, survenant à un moment variable de l'évolution de la maladie, rendent la survie du sujet inconfortable,

Des complications neurologiques de deux types surviennent au cours de l'évolution du myélome. Il s'agit de la compression des structures nerveuses sous-jacentes aux lésions osseuses, dues à la prolifération plasmocytaire : compression médullaire après tassement vertébral ou par envahissement du canal rachidien. Le deuxième type de complications neurologiques est décrit par PHILIPS, EL MAHDI HUMPHREY et COL (22) ; il est dû à la localisation du processus malin dans les structures neurologiques.

Le troisième groupe de complications marquant la survie des myélomateux est représenté par le syndrome hémorragique.

PIQUET, HAYET et BASTIT (1) affirment que 50 % de leur cas de myélome comportent des manifestations hémorragiques qui sont par ordre de fréquence ; Purpura, épistaxis, hémorragies au fond d'oeil ; elles semblent correspondre à une atteinte de l'hémostase primaire par l'un des 3 mécanismes suivants :

- Diminution de la résistance capillaire par la paraprotéine.
- Thrompénie secondaire à l'envahissement de la moelle par les plasmocytes pathologiques ou à la thérapeutique.
- Adsorption de la paraprotéine à la surface de la plaquette, ce qui diminue l'adhésivité ou l'aggrégabilité de celle-ci.

Ces 3 mécanismes peuvent, bien sûr, être associés chez le même malade : PIERON, FERNET, VERGOZ (2) évoquent une autre cause des hémorragies dans le myélome, c'est le déficit isolé en facteur X qui permet dans certains cas de faire le diagnostic de l'amylose. Ce mécanisme est important vu la fréquence de l'association myélome-arylose qui est moins importante dans d'autres affections malignes. Le déficit acquis en F X est spécifique de l'amylose.

4 Les complications infectieuses

sont dues d'après la majorité des auteurs au déficit en Ig normales. Elles sont très fréquentes au cours de l'évolution du myélome, et peuvent aller de l'infection broncho-pulmonaire banale jusqu'à la septicémie et provoquer même la mort

qu'il s'agisse de douleurs osseuses ou des fractures spontanées.

La localisation osseuse du processus prolifératif des plasmocytes revêt deux aspects principaux : Plasmocytome osseux solitaire et images de lyse osseuse diffuse. Ces deux aspects de la maladie se distinguent entre eux par les signes connexes observés et par leur mode évolutif, car si la lyse osseuse est une manifestation fréquente et disséminée au cours de la forme typique du myélome le plasmocytome osseux solitaire se caractérise d'après CALLE, GRAIC et MAZARRAND (11) par les points suivants :

- . Pas d'envahissement médullaire
 - . Absence de manifestations rénales ou hématologiques
 - . Le diagnostic est soupçonné par les douleurs osseuses, localisées, l'existence d'une tumeur ou par l'examen radiographique. Il est confirmé par l'étude histologique de la lésion.
 - . L'âge moyen atteint par cette forme est plus jeune que celui du myélome multiple.
 - . Le pronostic du plasmocytome solitaire est amélioré par la radiothérapie qui permet une recalcification de la lésion et une sédation des douleurs.
- La durée de la survie dans cette forme, est plus longue ; GROMER (R.C.) DUVAL (24) donnent la statistique de 50 % de survie à 5 ans chez les malades porteurs de plasmocytomes solitaires osseux. Ces mêmes auteurs déclarent que la dissémination survient après plusieurs années. Ce mode évolutif pouvant être expliqué par le rôle immunosuppresseur qu'exercerait la radiothérapie pendant un certain temps sur le clone cellulaire ayant proliféré localement dans le tissu osseux.

La physiopathologie des lésions osseuses est très peu connue, CHARLES, DURANT et BARREY (23) attribuent les douleurs à des infarctus osseux responsables aux yeux de ces auteurs des tassements vertébraux et des fractures pathologiques. D'autre part, GARDAIS (J), GARDAIS (B) et DRONET (M) (27) discutent la responsabilité de l'insuffisance rénale dans certains troubles osseux, observés au cours de l'évolution de certaines formes du myélome, tels l'hypercalcémie, le syndrome ostéomalacique.

par choc toxi-infectieux. LEMENAGER et COL (34) attachent beaucoup d'importance aux dysglobulinémies en pneumologie. Ils préconisent la pratique de l'immunoélectrophorèse dans les infections respiratoires récidivantes à la recherche d'un myélome ou d'une maladie de Waldenström.

VIII DISCUSSION DES RESULTATS

L'urémie semble être un critère intéressant pour apprécier le pronostic, car nous avons pu constater que l'insuffisance rénale contribuait à écourter la durée de survie. En effet, 45,45 % de nos patients, insuffisants rénaux, meurent avant le délai moyen de survie. Certes, le test de X^2 ne donne pas de relation significative entre la durée de survie et le taux d'urémie mais, le nombre de malades que nous avons eu à étudier est restreint. Quoi qu'il en soit, les auteurs qui se sont penchés sur le même problème obtiennent des résultats concordants avec les nôtres, en particulier, J.P. CLAUVEL (9) et CARBONE, KELLERHOUSE et GELMAN (8).

Nous pouvons faire les mêmes réflexions au sujet de la PBJ urinaire. En effet, si la relation n'est pas significative entre la durée de survie et la PBJ urinaire dans notre série personnelle, il n'en reste pas moins qu'à la lumière des tableaux 4, 5 et 6, nous pouvons faire deux remarques :

- 1) 4 malades parmi ceux qui ont une PBJ urinaire sont morts tôt par rapport à la durée moyenne de survie (à l'exception d'un seul décédé à 26 mois).
- 2) Parmi les malades qui n'ont pas de PBJ urinaire, 4 sont en vie à l'heure actuelle avec des délais de survie importants, 48, 42, 36 et 15 mois.

Ces 2 remarques apportent, à notre avis, une preuve au fait que la présence de PBJ urinaire est de mauvais aloi dans le pronostic du myélome. CLAUVEL (9) observe d'ailleurs l'insuffisance rénale essentiellement dans les myélomes avec excrétion de grande quantité de PBJ dans les urines. SANCETTA (15) soutient aussi la même idée.

La durée de la survie semble avoir une relation significative avec le rapport albumine/globuline sérique (cf tableau 9). C'est un résultat qui nous paraît intéressant car il existe peu de travaux dans la littérature consacrés à l'étude des relations de ce rapport avec la durée de survie. CLAUVEL (9) relie la diminution du taux d'albumine sérique au pronostic fâcheux.

Nous avons noté que la durée de survie des myélomes localisés et traités convenablement était beaucoup plus longue que la moyenne (de l'ordre de 3 à 4 ans). Le délai de survie le plus élevé que nous avons rencontré dans la littérature est rapporté par LEMENAGER et COL (34). Ils font état de la découverte d'un plasmocytome de la trachée chez un malade qui ne présente que 12 ans plus tard les stigmates immunologiques d'un myélome. GRONDEE et DUVAL (24), GUENEL (J) et COL (6) soutiennent la même idée mais ils qualifient ces cas de rares alors que dans notre série, nous en avons dénombré 4 sur 17 dossiers ; ces 4 malades ont en commun :

1° la circonstance diagnostique :

Découverte du myélome à la suite de l'étude histologique d'un foyer localisé.

2° La relative conservation de l'état général de ces malades et leur durée de survie prolongée par rapport à la moyenne.

3° L'apparition des signes osseux ou leur extension, signe le début de la décompensation de la maladie.

Ce sont, d'ailleurs, les douleurs osseuses qui, d'après la plupart des complications sont les causes les plus fréquentes des ennuis du myélomateux au cours de l'évolution de sa maladie. Nous les avons retrouvés pour notre part chez 64 % de nos malades (cf. tableau 10). Quant aux hémorragies, nous les avons constatées dans 23 % des cas, alors que PIQUET, HAYET, et BASTIT (1) les retrouvent 50 fois sur 100. Il faut dire à ce sujet que ces auteurs recherchent les signes de spoliation sanguine par divers examens, fond d'oeil, compte d'ADDIS, recherche de sang dans les selles alors que chez nos malades, n'ont été retenues que les hémorragies constatées cliniquement.

CONCLUSION

Malgré le nombre restreint d'observations que nous avons pu étudier, il semble que ce travail soit en accord avec la plupart des auteurs lorsqu'il relie le pronostic à l'urémie et à la PBJ urinaire. Il apporte à notre avis, un élément intéressant dans l'appréciation de la durée de survie ; c'est le rapport albumine/globuline sérique, la diminution de ce rapport est un signe de mauvais pronostic. Par ailleurs, il semble que les douleurs osseuses, les complications infectieuses, neuveuses et hémorragiques soient - par ordre de fréquence décroissante - les causes de l'inconfort du malade.

D'autre part nous constatons que dans la série de 17 patients étudiés dans ce travail les cas de myélome solitaire sont au nombre de 4 ; alors que la plus part des auteurs considèrent ce diagnostic comme rare.

IX TRAITEMENT DU MYELOME

Comme nous l'avons fait pour évaluer le pronostic en fonction des signes cliniques, nous nous proposons d'étudier ce chapitre de la façon suivante :

- . Exposé du matériel et des méthodes qui nous ont servi de base d'étude.
- . Nos résultats
- . Revue de la bibliographie sur le traitement du myélome.
- . Discussion
- . Conclusion.

1. Matériel

Nos malades ont été traités selon les schémas suivants :

a) Radiothérapie en cas de douleur osseuse ou de lésions vertébrales accompagnées de compression médullaire.

- les doses délivrées sont de l'ordre de 3000 rads répartis sur plusieurs séances

- le nombre de malades ayant subi ce traitement est de 9

b) Exérèse chirurgicale des lésions myéломateuses isolées, suivie ou non de radiothérapie.

- le nombre de malades opérés dans ces conditions est de 2 dossiers 1 et 10

c) Tous nos malades ont eu une chimiothérapie associée à une corticothérapie à un moment quelconque de l'évolution. Deux cas, 15, 17 ont échappé à cette règle car leur N.F.S. ou d'autres raisons empêchaient l'administration de la chimiothérapie.

Les médicaments utilisés sont 2 agents ALKYLANTS : MELPHELAN et ENDOXAN.

Il n'y a pas eu de protocole univoque cependant, pour le MELPHELAN, on a essayé de traiter les malades par 0,15 mg/kg/J pendant 7 jours puis un traitement d'entretien de 0,05 mg/kg/J. Pour l'ENDOXAN 2 mg/kg/J jusqu'à apparition d'une leucopénie, le traitement était alors arrêté jusqu'à rétablissement de la formule blanche, les posologies sont baissées à 0,05 mg/kg ensuite.

2 METHODE

Nous avons apprécié ce traitement sur deux types de critères.

a) Critères subjectifs

- . Douleurs osseuses
- . Etat général : amaigrissement, asthénie.

b) Critères objectifs

Nous avons pris ceux qui nous ont servi dans l'évaluation du pronostic.

En plus, de 2 autres : taux des γ anormales, durée de survie.

- . Rapport albumine/globuline
- . Diffusion du processus malin.
- . Taux des γ Anormales.
- . Durée de la survie

La PBJ n'a pas été contrôlée d'une façon régulière chez nos malades pour que nous puissions nous en servir dans ce chapitre.

3 Résultats

1 - Critères subjectifs

a) Douleurs osseuses (tableau 11)

Nous avons groupé nos malades en 4 catégories selon le mode évolutif des douleurs osseuses :

- douleurs osseuses diminuées

7 malades sur 17 ont bénéficié d'une sédation totale ou partielle de leurs algies. Ce sont les cas : 3,4,5,6,7,13,14. Ils représentent 41,2 % environ.

= douleurs osseuses accentuées ou apparues en cours de traitement

3 malades sont classés dans cette catégorie, ce sont les cas 15,16,17 soit 17,6 %. Il faut noter que le cas 15 n'a pu avoir comme traitement qu'une corticothérapie. Le cas 16 était en vie à la date où ce travail a été fait. La malade n'a reçu du MELPHALAN que 5 mois après les 1^o signes aussi ses douleurs n'ont pas cédé.

CAS	3	4	5	6	7	13	14	15	16	17	11	12	1	2	8	9	10	Tot.	%
Diminuées	+	+	+	+	+	+	+											7	41,2
Accentuées ou apparues pdt traitement								+	+	+								3	17,6
Insensibles au traitement											+	+						2	11,7
Pas de douleurs osseuses													+	+	+	+	+	5	29,3

TABLEAU 11

CAS	1	2	3	4	9	16	5	6	7	8	11	14	15	17	10	12	13	Tot.	o/o
Amélioré	+	+	+	+	+	+												6	35,2
Pas d'amélioration							+	+	+	+	+	+	+	+				8	47
Etat général jamais atteint															+	+	+	3	17,6

TABLEAU 12

Quant au cas 17, on lui a administré une corticothérapie car la formule sanguine empêchait toute radiothérapie et toute chimiothérapie.

On peut donc dire que ces 3 malades n'ont pas été traités efficacement et par conséquent, ne constituent pas de véritables échecs.

- Douleurs insensibles au traitement

2 cas, 11 et 12 soit 11,7 % des malades.

Tous deux ont présenté une diffusion importante du processus malin.

- La 4^e catégorie groupe les malades qui n'ont pas eu de douleurs

osseuses

ce sont les cas 1,2,8,9,10 soit 29,3 % des malades. A

remarquer que les cas 9 et 10 n'ont pas de lésions osseuses visibles à l'examen radiologique du squelette.

B L'état général : anorexie, amaigrissement (Tableau 12)

a) - Etat général amélioré

constatés chez les malades portant les dossiers suivants :

1,2,3,4,9,16. Six patients sur 17, soit 35,2 %

b) - Pas d'amélioration de l'état général

dans les cas 5,6,7,8,11,14,15,17 : au total, 8 malades soit

47 %.

c) - Taux d'urée sanguine

Nous avons trouvé 7 cas d'insuffisance rénale chez nos malades lors de la découverte du diagnostic. Le contrôle de l'urée au cours de l'évolution n'a pas été fait chez 2 d'entre eux. Les 5 autres sont restés en insuffisance rénale sans augmentation sensible de leur urémie, ce sont les cas : 2,7,8,9,12. D'autre part, on n'a pas assisté à l'installation d'aucune insuffisance rénale chez nos malades ayant eu une urée sanguine normale au début de la maladie.

Les malades, qui ont eu une urée sanguine normale au début et qui l'est restée pendant l'évolution, et ceux qui ont une insuffisance rénale sans aggravation au cours de l'évolution, sont les suivants : 2,6,7,8,9,11,12 et 15. Huit cas sur Onze qui ont eu un dosage de l'urée sanguine soit 72,7 %.

d) = Taux des gammaglobulines anormales

Il a été contrôlé dans 10 cas (tableau 14) au cours de l'évolution (2,3,4,7,9,10,11,12,15 et 16)

- Il a augmenté dans 2 cas : 2 et 15

- Il est resté élevé avec des valeurs sensiblement identiques à celles trouvées lors de la découverte du diagnostic dans 6 cas (3,9,10,11,12 et 16)

- Il a diminué dans 2 cas : 4 et 7

CAS	3	9	10	11	12	16	2	15	4	7	Total	o/o
γ élevé sans traitement	+	+	+	+	+	+					6	60 %
γ augmenté							+	+			2	20 %
γ diminué ou resté bas.									+	+	2	20 %

TABLEAU 14

CAS	3	6	8	9	11	2	4	7	10	Total	o/o
Alb/Glob ↓	+									1	11
Alb/Glob ↗						+	+			2	22
Alb/glob resté normal		+	+	+	+			+	+	6	66

TABLEAU 13

e) Etat général jamais atteint

Dans les cas 10,12,13.

2 Critères objectifs

a) Rapport albumine/globuline sérique (tableau 13)

- Il a été contrôlé dans 9 cas
- Il s'est abaissé dans 1 cas : 3
- Il est augmenté dans 2 cas : 2, 4
- Il est resté pratiquement inchangé par rapport à sa valeur initiale dans 6 cas (6,7,8,9,10,11) dont 4 (6,8,9,11) où le rapport albumine/globuline est bas. Donc T inefficace dans ces 6 cas sur le rapport albumine/globuline.

b) Diffusion du processus malin

nous groupons sous ce terme les cas qui ont une augmentation du nombre des lacunes osseuses ou du volume des lacunes déjà existantes et aussi ceux qui ont présenté une localisation extrasquelettique de la prolifération myélomateuse.

. Il cas entrent dans ce groupe ce sont : 1,3,4,5,7,8,9,12,13,14,15
soit 64,7 %

. 5 cas n'ont connu aucune extension apparente du processus : 2,6,10,16
17 soit 29,4 %. On n'a aucune information concernant la diffusion du processus
chez le cas : 11

c) Durée de survie sous traitement (tableau 15)

Pour apprécier l'efficacité du traitement, que nos malades ont eu, nous considérons ceux qui ont bénéficié de toutes les possibilités thérapeutiques, c'est-à-dire, ceux qui ont eu à la fois une radiothérapie, une chimiothérapie et éventuellement une excision chirurgicale ; ce sont les cas 1,3,4,5,10,12,13 et 14.

CAS	1	3	4	5	20	12	13	14
Durée de survie en mois	60	24	> 42	4	> 48	18	> 18	> 12

TABLEAU 15

Durée moyenne de survie de ces malades : 28, 25 mois.

X REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE SUR LE TRAITEMENT DU MYELOME

Les médicaments les plus étudiés par les auteurs sont le MELPHALAN, associé ou non aux corticoïdes et l'ENDOXAN, quant au PROCARBAZINE et au B.C.N.U., ils sont en cours d'étude dans la thérapeutique antituméale. Beaucoup de publications sont consacrées aux agents Alkylants et à leur utilisation dans le traitement du myélome. (cf. les références bibliographiques suivantes : 16,21,15,10,9,17,13,20).

A Posologies et protocoles thérapeutiques

MELPHALAN

Deux manières de l'administrer :

1) en traitement continu

attaque 0,15mg/kg/J pendant 7 jours ; arrêt de 15 jours

entretien : 0,025 à 0,05 mg/kg/J

2) en traitement intermittent

0,25 mg/Kg/J : 1 semaine sur 5 ou bien

0,25 mg/kg/J : 4 jours toutes les six semaines.

La PREDNIZONE est souvent associée à raison de 1mg/kg/J : 4 jours/Semaine.

ENDOXAN

2 mg/kg/J ou plus jusqu'à l'apparition d'une leucopénie. On arrête alors le traitement pour le reprendre à des doses plus petites quand la formule blanche se normalise.

B Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement

1 Critères subjectifs

- Diminution des douleurs
- Amélioration de l'activité physique

2 Critères objectifs

- Diminution du taux de la protéine anormale
- Diminution du taux initial de la plasmocytose médullaire
- Augmentation du taux de l'hémoglobine
- Augmentation de la Clearance de l'urée
- Taux de la PBJ. Taux de l'Ig anormale.

Le traitement d'entretien doit être prolongé même à faible dose car son arrêt peut être suivi d'une grave rechute. La posologie doit être diminuée en cas d'atteinte rénale.

Résultats du traitement par les agents alkylans

BONTOUX, CHENEVIT, DELBARRE (16) font une étude comparative du MELPHALAN et de l'ENDOXAN dans le traitement du myélome. Ils apprécient leurs résultats à la fois sur les critères subjectifs et biologiques. Il semble que le MELPHALAN soit plus efficace. MESHAKA et Jean BERNARD, ALEXANIAN et BERGSAGEL constatent la même chose.

En ce qui concerne la durée de survie, la plupart des auteurs trouvent qu'elle est identique pour les 2 médicaments. SAPORTA et COL (15) faisant une revue de la littérature de 1966 à 1972, constatent que la durée moyenne de survie est de 24 à 35 mois à partir des 1^o signes de la maladie. Ce délai a été obtenu grâce à la chimiothérapie du myélome car celui-ci tuait les patients 10 à 27 mois après la constatation des 1^o signes. CLAUVEL (9) constate avec beaucoup d'autres auteurs que 60 à 70 % des cas de myélome sont sensibles aux MELPHALAN et les 30 à 40 % qui restent sont résistants et leur médiane de survie est aux environs de 10 mois. Il semble que l'association de la corticothérapie au MELPHALAN augmente la sensibilité du myélome à cet agent alkylan.

C Les nouvelles thérapeutiques

La PROCARBAZINE peut être efficace seule ou associée à d'autres drogues (MELPHALAN et PREDNISONE). L'adjonction de PROCARBAZINE augmente la proportion de sujets répondant au traitement mais modifie peu la médiane de survie.

ALEXANIAN, BONNET et GEHAN (10) soutiennent la même constatation. Les réponses positives obtenues grâce à cette triple association s'accompagnent en général d'une nette amélioration clinique.

Une autre association utilise ALKERAN, CYTOXAN, VINCRISTINE, PREDNISONE et B.C.N.U. (1, 3 Bis (2-Chloroethyl) 1 - Nitroso-Uréa) (20). Elle est en étude actuellement. Elle semble avoir une action certaine sur le volume tumoral.

D Risques de la chimiothérapie

Tous les agents alkylants ont une toxicité digestive et provoquent une alopecie. L'ENDOXAN peut être responsable d'une cystite hémorragique grave. Le MELPHALAN a une toxicité essentiellement médullaire. L'association MELPHALAN, PREDNISONE, CYTOXAN, VINCRISTINE, B.C.N.U. provoquent assez fréquemment des paresthésies et des troubles neurologiques périphériques.

Dans quelques observations, après un long traitement par les agents alkylants surtout le MELPHALAN, survient une leucémie aigüe (17). La responsabilité des agents alkylants n'est pas formellement prouvée car l'apparition d'une leucémie aigüe pourrait être une des évolutions naturelles d'une myélome dont la durée de survie a été prolongée ou être favorisée par le déficit immunitaire constant dans cette affection. Vingt neuf cas faisant état de l'apparition d'une leucose aigüe, au cours de l'évolution d'une myélome ont été retrouvés dans la littérature par MARSAN et COL (13). A signaler enfin que le MELPHALAN peut être à l'origine d'une fibrose pulmonaire.

II PROBLEMES THERAPEUTIQUES PARTICULIERS

L'hypercalcémie

- La corticothérapie reste l'arme thérapeutique essentielle. Les phosphates et les diurétiques sont plus difficiles à manier.

Les phosphates peuvent être utilisés per os (2 à 3g/Jour) sous forme de phosphate disodique ou monopotassique. Ils permettent le retour à la normale de la calcémie en quelques jours, et semblent avoir un effet bénéfique sur les douleurs osseuses. Le phosphate hydrosodique en perfusion I.V. est réservé aux hypercalcémies menaçantes ; 3,1g de phosphore dans un litre de glucose isotonique pendant un ou 2 jours.

La calcitonine est prescrite dans le traitement des hypercalcémies. Son action s'exerce par la diminution du nombre et de l'activité des ostéoclastes et aussi par la diminution de la résorption de la matrice osseuse. La posologie moyenne est de 2 à 4 Unités/kg/j réparties en 2 à 4 injections I.M.

Le furosémide peut être également utilisé 100 mg toutes les deux heures en prenant soin de compenser la perte d'eau et de sodium que cela entraîne.

Autres traitements de l'hypercalcémie : E.D.T.A., sulfate de sodium en I.V. Epuration extra-rénales dans les hypercalcémies graves avec coma et insuffisance rénale. La mithramycine est un antibiotique récent qui a une action hypocalcémiante.

La déminéralisation

Parmi les malades qui répondent au traitement de fond du myélome, 30 % ont une réminéralisation. Le fluor qui entraîne une positivation du bilan calcique est inactif dans le myélome.

Les Infections

Les infections bactériennes pulmonaires et urinaires restent une complication importante survenant dans la moitié des cas de myélome. Il s'agit le plus souvent, de bacilles Gram (-). Il est utile d'associer les gammaglobulines en I.V. à l'antibiothérapie.

Syndrome d'hyperviscosité et d'hypervolémie

Il est rare dans le myélome. Il survient lorsque le taux d'Ig monoclonale est élevé. Ce syndrome est fréquent dans le Waldenström à cause du poids moléculaire élevé. Le traitement de ce syndrome est basé sur la plasmaphérèse en séances répétées jusqu'à ce que la viscosité sanguine redevienne normale et que la chimiothérapie commence à agir.

La radiothérapie

Elle est utile pour réduire les douleurs localisées et agir sur une tuméfaction. C'est le traitement de choix des plasmocytomes isolés. Elle doit être suivie d'une chimiothérapie d'entretien.

L'insuffisance rénale

Traitée par régime hypoprotidique et cure diurétique en surveillant soigneusement l'équilibre hydroélectrolytique pour éviter l'apparition de l'insuffisance rénale aiguë qui nécessite l'épuration extra-rénale.

XII RESUME DES RESULTATS QUE NOUS AVONS OBTENU CHEZ NOS MALADES

Tableau (16)

- Diminution des douleurs osseuses dans 41,2 %
- Amélioration de l'état général dans 35,2 %
- Augmentation du rapport albumine/globuline dans 22 %
- Absence d'extension apparente du processus malin dans 29,4 % des cas
- Taux d'urée maintenu à sa valeur initiale dans 72,7 %
- Diminution du taux des gamma-normales dans 20 % des cas.

Les malades qui ont eu comme traitement une chimiothérapie, une radiothérapie et éventuellement une exérèse chirurgicale ont une moyenne de survie dépassant de plus de 4 mois, celle de l'ensemble de l'échantillon.

D'après le tableau 16, 5 cas sur 17 présentent une amélioration d'au moins 2 critères objectifs soit 29,4 % de l'échantillon. D'après ce même tableau nous constatons que 14 malades sur 17 présentent au moins l'un des 2 critères subjectifs soit 82,4 % de l'échantillon.

CRITERES SUBJECTIFS			CRITERES OBJECTIFS				
	DOULEURS OSSEUSES ABSENTES ou DIMINUEES	ETAT GENERAL AMELIORE ou JAMAIS ATTEINT	Alb/Glob AUGMENTE ou RESTE NORMAL	ABSENCE de DIFFUSION ou PROCESSUS MALIN	TAUX d'UREE RESTE BAS ou RESTE ELEVE sans AGGRAVATION	TAUX des ANORMALES ABAISSÉ ou RESTE BAS	SURVIE en MOIS
	+	+					60
	+	+	+	+	+		> 36
	+	+					24
	+	+	+			+	> 42
	+						4
	+			+	+		> 18
			+		+	+	22
	+				+		4
	+	+			+		12
	+	+	+	+			> 48
					+		> 18
2		+			+		18
3	+	+					> 18
4	+						> 12
5		+			+		54
5		+		+			> 15
7				+			7

TABLEAU 16

Nous groupons dans le tableau 16, l'évolution des critères objectifs et subjectifs.

EN CONCLUSION

Les résultats globaux qui concernent aussi bien les critères objectifs que subjectifs se rapprochent de ceux obtenus par certains auteurs, en particulier CLAUVEL (9) et BONToux (16). Nous n'avons pas constaté de corrélation entre la durée de survie et l'amélioration des critères choisis. Ceci ne coïncide pas avec ce qu'affirment la plupart des publications, peut-être à cause du nombre restreint de nos malades et de l'absence de contrôle systématique des critères objectifs au cours de l'évolution.

Cependant, nous pouvons dire que le traitement administré à nos malades semble leur avoir assuré une qualité de survie satisfaisante puisque les critères subjectifs d'amélioration surviennent chez un bon nombre d'entre eux. Quant à la durée moyenne de survie de tout l'échantillon étudié, elle est de 24 mois, ce qui se rapproche de ce que beaucoup d'auteurs retrouvent.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - FIGUET (H) HAYET (M) BASTIT (Ph) DESHAYES.

Anomalies de l'hémostase au cours du myélome

Revue du rhumatisme - 1971 - (6-7) p 439-443.

- 2 - PIERON (R) FERNET (M) VERGOZ (D).

Syndrome hémorragique par déficit isolé en facteur de Stuart au cours d'une maladie de KAHLER ;

Ann. Med. Interne - Août-Septembre 1972 (123) n° 8 - 9/P 765-770

- 3 - PEQUIGNOT (H) GUERRE (J) VAN AMEROGEN (P)

Insuffisance rénale aigüe révélatrice d'une maladie de KAHLER ;

Guerison avec un recul de 13 mois. Intérêt de la dialyse péritonéale.

Sem. Hôp. Paris. Mai 1969

- 4 - OLMER (M) LAFON (J)

L'insuffisance rénale dans la maladie de KAHLER.

La Presse Médicale Janvier 1969 (77) n° 2

- 5 - DEROT (M) WAGNER (G) PETROVER (M)

L'insuffisance rénale aigüe de la maladie de KAHLER.

La Presse Médicale Janvier 1969 (77) N° 2

- 6 - GUENEL (J) DUBIGEON (P) GUIHENNE (P) FONTENEAU (J.L.)

Plasmocytosarcome du coecum apparu après 4 ans d'évolution d'un myélome multiple.

Sem. Hôp. Paris - Mai 1973 P. 1618-1622

7 - BOUSSER (J)

Les myélomes : Evolution, pronostic et traitement.

Revue du praticien 1968 (XVIII) N° 11 - P. 1687 - 1692

8 - CARBONE (P.P.) KELLERHAUS (L.E.) GEHAN (E.A.)

Plasmatic myéloma. A study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protéin type in 112 patients.

Am. J. Med. 1967 (4.2) P. 937-948

9 - CLAUVEL (J.P.)

Progrès et résultats dans le traitement du myélome multiple.

Bulletin du Cancer 1972 (59) N° 4 P. 405-416

10- ALEXANIAN (R) BONNET (J) GEHAN (E)

Combination Chemotherapy of multiple myéloma

Cancer (Philad.) 1972 530 P. 382

11- CALLE (R) GRAIC (Y) MAZABRAND (A) et SCHLIENGER (P)

Plasmocytome osseux solitaire. A propos de 4 cas.

Bulletin du Cancer 1972 (59) N° 4 P. 395-404.

12- LECHESVALLIER (P.L.)

Colloque avec le Praticien. Le traitement du myélome.

Sem. Hôp. Paris Janvier 1971 P. 249-251.

13- MARSAN (L) et COL

Myélome et leucose myélo-monocytaire. Rôle du MELPHELAN

Nouve Press. Méd. Décembre 1973 (2) P. 2958.

14- DELBARE (F) SIGUIER (F) GODEAU (P) SUPORTA (L)

La maladie de KAHLER à plasmocytes non excréteurs (A propos de 2 observations sans protéine sérique ni urinaire) Identification de la paraprotéine dans les plasmocytes par immunofluorescence.

Ann. Méd. Intern. 1970 (121) 5 P. 537-544

15- SUPORTA (L) HUGON (C) RONDIER (J)

Pronostic de la maladie de KAHLER chez des patients traités ou non par les agents alkylants (A propos de 45 cas)

Rev. Rhum. 1972 (39) 1;P. 11

16- BONToux (D) CHENERIT (D) DELBARE (F)

Essai d'étude comparative du MELPHALAN et du cyclophosphamide dans le traitement de la maladie de KAHLER.

Rev. Rhum. 1970 (37) P. 817.

17- VAN HOVE et COL

Acute leukémie in myeloma.

Lancet 2 : 570 Sept. 1973

18- LEBON (P)

Myélomes. Etude diagnostique.

Concours Médical 1971 (93) 15 P. 2720-2731.

19- BAINES (A) DAUVERCHAIN (J) ROBINET (M) et COL

Dysglobulinémie longtemps solitaire symptomatique d'une maladie de KAHLER à révélation tardive.

Revue Française de Gériatrie 1970. 16 (1) P. 19-23

20- LEE (B.J.) et COL

Proceedings : combination, chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristine, prednisone and BCNU.

Cancer 33 P. 533-538. Février 1974

21- RODRIGUEZ (L.M.) FINKELSTEIN (J.B.) SCHULLENBERGER (CC) et COL

Healing in multiple myeloma with Melphalan chemotherapy.

Ann. Int. Med. 76 P. 551-556 Avril 1972

22- PHILLIPS (E.D.) EL MAHDI (A.M.) HUMPHREY (R.L.) et COL

The effect of radiation treatment on the polyneuropathy of multiple myeloma.

J. Canad. Ass. Radiol. 23 : 103-106 Juin 1972

23- CHARKES (ND) DURANT (J) BARRY (WE)

Bone pain in multiple myeloma studies with radioactive Sr87m

Arch Int. Med. 130 P. 53-58 Juillet 1972.

24- GROMER (R.C.) DUVAL III (A.J.)

Plasmacytoma of the head and neck

Int. Clin. U.S. Walson Army Hosp Fort Dix NJ

J. Laryng 73 87/9 P. 861-872.

25- BERKSON (EM) LOME (L.G.) SHAPIRO (M.D.) et COL

Severe cystitis induced by cyclophosphamide Role of surgical management.

J.A.M.A. 225 P. 605-606 1973.

26- HUREZ (D)

Myélome multiple

Pathologie Interne Caniers du Collège de Médecine. Hématologie 2 P. 131-135

27- GARDAIS (J) GARDAIS (B) DRONET (M) SIMARD (C)

Myélomes à chaîne légère et ostéomalacie.

Rev. Rhum. 1972 39 (5) P. 386-394

28- Joseph-Marie NICOLAS

Myélome multiple

Thèse 25 juin 1969 - Paris

29- CARBONNE (P.P.) ZIPKIN (I) SOKOLOFF (L) FRAZIER (P)

Fluorid effect on bone in plasma cell myeloma

Arch. Intern. Méd. 1968, 121, 130

30- FOLMER (D.H.) DIMICH (A.B.) ROTSCCHILD (E.O.)

Treatment of hypercalcaemia. Comparaison of intravenously administred phosphate sulfate and hydrocortisone.

31- DRYLL (A) RYCKEWAERT (A) KAHN (M.F.) et COL

Le traitement du myélome multiple par le malphalan

Etude de 35 cas personnels.

Ser. Hop. Paris 1970, 46, P. 289-298

32- RIVERS (S.L.) WHITTINGTON (R.M.) PATNO (M.E.)

Comparaison of effect of cyclophosphamide and a placebo in treatment of multiple myeloma

Cancer chemotherapy Report 1963, 29 P. 115-119

33- THOMAS

Leçons d'Hématologie

UER Médecine de CAEN 1975

34- LEMENAGER (J) ROUSSELOT (J) LANIERCE (M) CATTAN (D)

Le poumon des Dysglobulinémies

Journal de Médecine de CAEN n° 2 1969 P. 83-93

35- LEMENAGER (J) TANGUY (A) BERNARD (Y) LANIERCE (M) DELAYENNE (J)

Thymome avec érythroblastopénie, Dilatation des bronches.

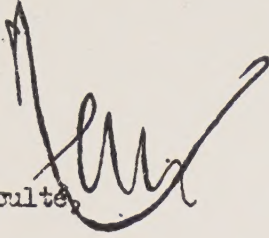
Paraprotéines monoclonale et plasmocytome médullaire.

Société Française de la Tuberculose

Séance Normale du 11 juin 1972

Par délibération de son conseil en date du 19 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

VU, Le Président du T.E.E.S.E.



VU, le Doyen de la Faculté.

VU et permis d'imprimer en référence à la délibération du Conseil d'Université
en date du 14 décembre 1973.

Le Président de l'Université de CAEN.

